

Ж. Б. НАЗАРАЛИЕВ, Л. М. МУНЬКИН

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
МЕТОДОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ**

Бишкек – Санкт-Петербург
2003

Монография представляет сопоставительный анализ мировой наркологической практики лечения опийной наркомании, дает теоретическое обоснование целесообразности выбора холинергической системы в качестве главной патогенетической мишени для терапии синдромальных проявлений опийной абстиненции – первого этапа в поэтапной реабилитации больных наркоманией в Медицинском Центре Назаралиева.

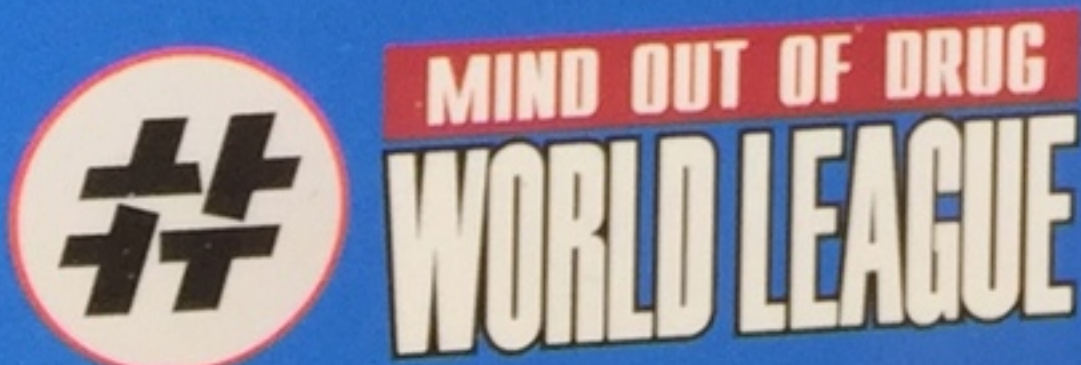
Обширный клинический иллюстрирующий материал и его авторская интерпретация позволяют читателю составить собственное мнение об оправданности использования центральной холинолитической блокады в качестве стержневого метода сочетанного лечения острой фазы опийной абстиненции.

В книге дано детальное описание реализации ЦХЛБ, ее варианты, адаптированные к особенностям клинического статуса больного, а также ее сочетание с немедикаментозными методами, что позволяет быстро и эффективно купировать синдромальные проявления абстиненции.

В какой-то степени монография – это научно-аргументированное развенчание мифотворчества оппонентов метода Ж.Б. Назаралиева.

Для заинтересованных специалистов-наркологов, психотерапевтов, анестезиологов-реаниматологов – всех тех, кто ищет пути лечения наркомании, книга даст полезный объемный теоретический и практический материал, необходимый для работы.

Монография написана под эгидой Всемирной Лиги «Разум вне наркотика», одной из задач которой в рамках 25-летней Программы является проведение научных исследований в области наркологии. В дальнейшем Программой предусмотрено научное нейрофизиологическое обоснование эффекта воздействия стресс-энергетической психотерапии – уникального метода, разработанного Ж. Б. Назаралиевым.



ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ
ОПИЙНОЙ АБС
МЕТОДОМ ЦЕН
ХОЛИНОЛИТИЧ
Ж.Б. НАЗАРАЛИЕВ Л.



Санкт-Петербург
2003

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
МЕТОДОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ

Ж. Б. НАЗАРАЛИЕВ Л. М. МУНЬКИН



Бишкек – Санкт-Петербург
2003

УДК 616.89
ББК 51.1(2)2
Н-19

Ж.Б. Назаралиев, Л.М. Мунькин

Н-19 **Лечение** острой фазы опийного абстинентного синдрома методом центральной холинолитической блокады. – Б., 314 с.

ISBN 5-94222-025-5

ISBN 5-94222-025-5

ББК 51.1(2)2

© Ж.Б. Назаралиев, Л.М. Мунькин. 2003

Оглав

Вместо

Список

Глава 1.

Глава 2.

Глава 3.

Глава 4.

Глава 5.

Глава 6.

Глава 7.

Глава 8.

Глава 9.

Глава 10.

Глава 11.

Глава 12.

Список

Замеченные опечатки

№ п/п	Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
1	306	3-я сверху	Confйrence	Conférence
2	306	там же	a la	à la
3	306	4-я сверху	pharmacothйrapie	pharmacothérapie
4	306	13-я сверху	marchй	marché
5	308	8-я сверху	De la dйpendance a	De la dépendance à
6	309	20-я сверху	derniïres annйes	dernières années
7	309	22-я сверху	мйthadone. L'expйrience	methadone. L'expérience
8	309	23-я сверху	рйdacteurs	rédacteurs
9	311	15-я сверху	Contrфle des Stupйfiants	Contrôle des Stupéfiants
10	312	18-я снизу	мйthadone	méthadone
11	312	16-я снизу	Sйduire	Séduire
12	312	14-я снизу	a la мйthadone	à la methadone

Ж.Б. Назаралиев, Л.М. Мунькин

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
МЕТОДОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ

Ответственный за выпуск *Л. Я. Савельева*

Редактор *Л. Я. Савельева*

Корректор *Л. Я. Савельева*

Оглавление

Вместо предисловия	4
Список сокращений	6
Глава 1. Опиный абстинентный синдром – суть проявления опиной наркомании	9
Глава 2. Патогенез абстинентного синдрома.	35
Глава 3. Краткий анализ подходов к лечению опиного абстинентного синдрома в мировой наркологической практике	71
Глава 4. Холинреактивная система – главная патогенетическая мишень в рамках холистического подхода к лечению опиной наркомании .	115
Глава 5. Центральная холинолитическая блокада – стержневой метод терапии в острой фазе абстиненции	125
Глава 6. Атропин – препарат выбора для ЦХЛБ	139
Глава 7. Алгоритм проведения центральной холинолитической блокады .	155
Глава 8. Анализ частоты гипердинамических реакций функциональных систем без их коррекции при курсовом лечении ЦХЛБ	171
Глава 9. Профилактика необходимости экстренного прекращения центральной холинолитической блокады	205
Глава 10. Лечение алгических проявлений абстинентного синдрома	227
Глава 11. Сочетание центральной холинолитической блокады с немедикаментозными методами реабилитации больного в острой фазе абстиненции	243
Глава 12. Редукция синдромальных проявлений при сочетанной терапии острой фазы абстиненции	283
Список литературы	290

Вместо предисловия

Метод центральной холинолитической блокады, представленный в данной монографии, является стержневым в клинической практике лечения синдромальных проявлений острой фазы опийной абстиненции в нашем Центре.

Название метода «Центральная холинолитическая блокада» (ЦХЛБ) показывает уровень терапевтического воздействия – **центральная нервная система**; главный фармакологический компонент терапии – **холинолитик** (*атропин*); основной эффект воздействия – **блокада** (*м-холинорецепторов*).

Сущность метода вытекает из признания базисного характера холинреактивной системы в нейромедиаторных межуровневых взаимодействиях, ее значения в генеральном влиянии на межнейрональные взаимоотношения и на регуляцию систем жизнеобеспечения. Не подлежит сомнению участие холинреактивной системы в афферентной и эфферентной импульсации, в межцентральных взаимоотношениях, в регулирующем влиянии на нейроэндокринную систему, на процессы адаптации к стрессорному воздействию на организм, на систему гомеостаза – всех тех взаимоинтегрированных систем, от которых зависит реабилитация больного наркоманией.

Оправданность подобного выбора мы базируем на нескольких фундаментальных аспектах, постулируемых научными исследованиями холинергической системы на современном этапе. Это, во-первых, филогенетическая базисность холинергической системы. Во-вторых, ее функционально-продуктивная задействованность на всех уровнях интегрированных естественных систем организма, имеющих непосредственную «заинтересованность» в формировании наркотического статуса больного в условиях дезадаптивных влияний хронической опийной интоксикации. В-третьих, вытекающая из первых двух постулатов универсальность ее функционально-продуктивной активности при корпоративном взаимодействии нейроформаций в гомеостатической регуляции. В-четвертых, и это очень важно, резистентность холинергической системы к повреждающему воздействию опиатов. То есть, принимая участие в процессах ауторегуляции в условиях наркотического гомеостаза, холинергическая система, имея свойство ригидности по отношению к наркотику, сохраняет определенное резервное депо глубинной памяти, которое составляет базу саногенных преобразований при условии разрушения сложившихся патологических нейромедиаторных связей.

Материалы монографии представляют анализ достаточно большого научного массива информации о подходах к лечению острой фазы опийной абстиненции в мировой наркологической практике и на этом фоне раскрывают

преимущества и целесообразность использования центральной холинолитической блокады в сочетании с медикаментозной и немедикаментозной терапией для достижения быстрой и качественной редукции синдромальных проявлений опийной абстиненции – первого, очень важного этапа в комплексной поэтапной реабилитации больного наркоманией в его возврате к здоровому образу жизни.

Клинический опыт, изложенный на страницах монографии, – это обобщение 12-летней терапевтической практики Медицинского Центра Назаралиева при купировании острой фазы абстиненции. Поэтому в книге изложены не только теоретические постулаты, говорящие в пользу излагаемого метода центральной холинолитической блокады, но и приведен обширный клинический материал, раскрывающий подробнейшим образом весь технологический алгоритм ЦХЛБ со взвешенными предостережениями о возможных ошибках, на которых мы «спотыкались» на этапе разработки и практического освоения центральной холинолитической блокады, вариантов ее осуществления и ее сочетания с медикаментозными и немедикаментозными методами коррекции проявлений синдрома опийной абстиненции.

Надеемся, что наш клинический опыт пригодится наркологам, психотерапевтам, терапевтам – всем тем специалистам, которым в силу своего профессионального предназначения и долга по совести приходится не теоретически, а реально вытаскивать людей из трясины наркомании и возвращать им радость жизни. Надеемся, что наш труд найдет благожелательную и понимающую аудиторию.

Ж. Б. Назаралиев, Л. М. Мунькин

Сокращения в тексте

АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АКТ	атропинокоматозная терапия
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМТА	American Methadone Treatment Association – Американская ассоциация по лечению метадоном
АМФ	аденозинмонофосфат
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
АцХ	ацетилхолин
ВГД	внутриглазное давление
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГБО	гипербарическая оксигенация
ГЛС	глюкозо-лидокаиновая смесь
ГОМК	натрия оксибутират, гамма-оксимасляная кислота
ГС	гемосорбция
Гц	герц
ДА	дофамин
ДД	диастолическое давление
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИРТ	иглорефлексотерапия
КХА	катехоламины
ЛДЭБ	лечебная длительная эпидуральная блокада
МАО	моноаминоксидаза
МО	минутный объем
мРНК	матричная (информационная) рибонуклеиновая кислота
МТ	тонус скелетных мышц
МЦН	Медицинский Центр доктора Назаралиева
НА	норадреналин
НИЛИ	низкоинтенсивное лазерное излучение
ОАС	опийный абстинентный синдром
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПА	плазмаферез
РФ	ретикулярная формация ствола мозга
СД	систолическое давление

СОЭ
ТКЭС
ТТ
УО
ХЭ
ЦАМФ
ЦВД
ЦНС
ЦХЛБ
ЧД
ЧСС
ЭЭГ
lex
lr
LAAM
LC
SaO₂
VTA

СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТКЭС	транскраниальная электростимуляция
ТТ	температура тела
УО	ударный объем
ХЭ	холинэстераза
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	центральное венозное давление
ЦНС	центральная нервная система
ЦХЛБ	центральная холинолитическая блокада
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭЭГ	электроэнцефалограмма
Iex	индекс экстренного прекращения сеансов
Ir	индекс повторного экстренного прекращения сеанса
LAAM	levo-alpha-acetylmethadol – ЛААМ
LC	Locus coeruleus – голубое пятно
SaO ₂	насыщение артериальной крови кислородом
VTa	Ventral Tegmental Area – вентральная область покрышки

Скорость оседания эритроцитов	СОЭ
Транскраниальная доплеровская ультрасонография	ТКС
Температура тела	ТТ
Угнетение сознания	УС
Холестерин	ХС
Циклическая явочная полиомиелитическая инфекция	ЦЯПИ
Центральное венозное давление	ЦВД
Центральная нервная система	ЦНС
Центральная хроническая обструктивная болезнь легких	ЦХОБЛ
Цистит	Ц
Частота сердечных сокращений	ЧСС
Электронно-оптический преобразователь	ЭОП
Индекс экстремально-предельных значений	ИЭПЗ
Индекс постоперационного экстремально-предельных значений	ИПЭПЗ
Lev-α-acylglycine - LAG	LAG
Locus coeruleus - locus ceruleus	LC
Насыщение гемоглобина в крови	НГ
Vertical Tactile Alert - вертикальный тактильный сигнал	ВТА

Главной че
ность, мани
сти всех орг
нений в ус
организму а
норма» обм
ления опий
кой трансф
ся «нормой
наркоман ч
«кайфа», а
тика, и отме
рома – комп
расстройств
очередной д
здавалась нов
мов, которое
пременно пр
При сфс
команически
белковом, фе
измененных
дукции эндоге
атов так же, к
достаток жид
«периферия –
непреодолим
«просит пить»
необходим нар
Иными сл
условных реф

1

Опийный абстинентный синдром – суть проявления опийной наркомании

Определение опийной абстиненции, фазы развития, симптоматика.

Главной чертой проблемы абстинентного синдрома является его полиаспектность, манифестные признаки которой говорят о генерализованной вовлеченности всех органов и систем организма в вынужденный процесс адаптивных изменений в условиях хронической интоксикации агрессивным по отношению к организму агентом – наркотическим веществом. Исходная «психобиохимическая норма» обмена веществ в организме, существовавшая до хронического поступления опийных препаратов, претерпевает изменение в сторону ее патологической трансформации на фоне постоянной интоксикации наркотиком и становится «нормой психобиохимической патологии», при которой сформировавшийся наркоман чувствует себя «нормально». Теперь очередная «доза» нужна не для «кайфа», а для нормального самочувствия. Организм не может жить без наркотика, и отмена последнего вызывает клиническую картину абстинентного синдрома – комплекса психопатологических, неврологических и соматовегетативных расстройств. В этих условиях больной, опасаясь развития «ломки», прибегает к очередной дозе наркотика, являющейся в данном случае лучшим лекарством. Создалась новая функциональная система – такое сочетание процессов и механизмов, которое, формируясь динамически в зависимости от данной ситуации, непременно приводит к конечному адаптивному эффекту.

При сформировавшейся «норме психобиохимической патологии» новый наркоманический гомеостаз функционирует при измененном водно-электролитном, белковом, ферментном обмене, нейромедиаторных и гормональных реакциях, при измененных центральных механизмах регуляции. Организм при подавленной продукции эндогенных опиоидов начинает реагировать на недостаток экзогенных опиатов так же, как на изменение осмотического или онкотического давления, на недостаток жидкости в организме. Сформировавшиеся новые взаимоотношения «периферия – центр» требуют приема следующей дозы наркотика. Результат – непреодолимое желание употребить наркотик. То есть, как при жажде организм «просит пить», как при голоде – принять пищу, так при «наркотическом голоде» необходим наркотик, который стал постоянным компонентом нового гомеостаза.

Иными словами, при хронической наркотизации сочетание выработанных условных рефлексов с биохимическими изменениями и формированием новых

функциональных взаимодействий систем лежит в основе поэтапно формирующейся психофизической зависимости от наркотика с типичной психофизической манифестацией в абстинентном синдроме.

Происходящие в головном мозге изменения в синапсах, нейромедиаторных взаимоотношениях, изменения микроциркуляции, дистрофические изменения в стенках сосудов вплоть до развития склероза, фиброз мягких мозговых оболочек приводят к развитию токсико-трофической энцефалопатии. В период абстиненции обнаружены набухание мембранных органелл и разрывы цитоплазматических мембран нейронов (J. Garcia-Extrada et al., 1988). Эти морфологические изменения, ведущие к изменению поведенческих реакций, характерологических черт личности, позволяют говорить о наркомании как о «болезни мозга» (В. А. Яковлев, Ю. Л. Мартынюк, 1998).

А. Лешнер (1999) определил мозг популяции больных наркоманией как мозг, находящийся в фундаментально ином состоянии, и лечить наркомана следует с учетом этого обстоятельства.

Лечение абстинентного синдрома предполагает прежде всего лечение состояния, развивающегося у больного наркоманией в отсутствие возможности принять очередную дозу наркотика или решившего сознательно прекратить прием наркотических средств. Абстинентный синдром, развивающийся после одномоментной отмены наркотика при опийной наркомании, является визитной карточкой приобретённой наркотической зависимости, то есть показателем сформировавшейся болезни. При этом остро проявляются системно-функциональные сдвиги, возникшие в ходе хронической наркотизации или до ее начала.

В наркологической литературе подробно описана клиническая картина абстинентного синдрома. Авторы указывают на фазность развития, остроту проявлений абстиненции, продолжительность ее течения (Н. К. Боровкова, 1975; И. Н. Пятницкая, 1994; У. Филибек с соавт., 2000 и др.).

Наиболее полная клиническая картина абстиненции, соответствующая и нашим представлениям, дана И. Н. Пятницкой (1975, 1994).

В первой фазе абстинентного синдрома его проявления выражаются состоянием неудовлетворенности, напряженности, недомогания, чувством усталости, слабости, озноба, зевоты. Наблюдаются «гусиная кожа», расширение зрачков, слезотечение, насморк с чиханием, кашель, усиление потовыделения и перистальтики кишечника, исчезает аппетит, становится неприятным запах табачного дыма. Сон становится беспокойным, неглубоким, сопровождается частыми пробуждениями, в сновидениях больные видят наркотики. Затем наступает полная бессонница.

Во второй фазе абстинентного синдрома чувство озноба сменяется чув-

ством жара. Больные становятся беспокойными, мышцы тела напряжены, появляется желание потянуться. Начинается так называемая «ломка» (термин больных наркоманией). Наблюдаются боли в челюстных суставах и жевательных мышцах, которые усиливаются во время еды. Зрачки остаются расширенными, чихание учащается, зевота становится интенсивной, отмечается выраженное слюнотечение.

Симптомы **третьей фазы** абстинентного синдрома возникают спустя 36–48 часов после отмены наркотика. Характерной особенностью этой фазы являются мучительные выламывающие боли в мышцах рук и ног, в пояснице и животе. Отмечается повышенная потребность находиться в движении. У некоторых больных могут быть судороги икроножных мышц и мышц стопы. В этой фазе двигательное беспокойство нарастает, появляется стремление изменить положение тела. Настроение становится тоскливо-злобным, депрессивным, высказывания больных содержат идеи безысходности.

Симптомы **четвертой фазы** абстиненции появляются спустя 48–72 часа после отмены наркотика. Наряду с симптомами, характерными для третьей фазы абстинентного синдрома, отмечаются диспептические явления в виде поноса с тенезмами, болей в кишечнике, рвоты. Дыхание учащается до 25–30 дых/мин, становится аритмичным, поверхностным, иногда носит характер инспираторной одышки. Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются в учащении сердечного ритма, повышении артериального давления. Больные жалуются на загрудинные боли, ощущение сжатия в области сердца, аритмию. Иногда, хотя и редко, снижение сосудистого тонуса становится причиной развития коллапса. Может повыситься температура тела до субфебрильных величин.

Острый период абстиненции может продолжаться от 1 до 4 недель. Клинические проявления и фазы развития абстинентного синдрома представлены в таблице 1.

Д. Р. Лоуренс, В. В. Беннит (1993), описывая развитие абстинентного синдрома, отмечают, что вегетативные проявления развиваются в первые 8–12 часов после отмены наркотика. Мышечные подергивания, боли в икроножных мышцах, судороги достигают максимума к 38 часам со времени последнего приема наркотика. Диспептические явления усиливаются к 3-м суткам. Лабораторные исследования выявляют повышение сахара, активацию основного обмена. Развиваются катаболические реакции. Резко меняется метаболизм. Описанная выше клиническая картина абстинентного синдрома развивается в отсутствие терапевтической помощи больному и демонстративна в отношении задач последней.

Клинически выраженные симптомы абстиненции можно разделить на несколько групп.

Таблица 1

Фазы абстинентного синдрома и их клинические проявления

№ фазы	Время развития фазы	Психопатологические симптомы	Вегетосоматические симптомы
1	2	3	4
1 фаза	развивается через 8–12 часов после последнего приема наркотика	влечение к наркотику, состояние неудовлетворенности, напряженности	мидриаз, тошнота, слезотечение, насморк с чиханием, временами гусиная кожа, анорексия, нарушение сна, может быть зевота, профузный пот
2 фаза	развивается к середине 2-х суток отмены наркотика (через 36 часов)	нервозность, беспокойство, тревожное состояние	к симптомам 1-й фазы присоединяются: интенсивная зевота, озноб, чувство жара, приступы потливости и слабости, гусиная кожа, мышечные сенестопатии, умеренное двигательное беспокойство, боль в межчелюстных суставах
3 фаза	развивается к концу 2-х суток отмены наркотика (через 48 часов)	напряжение, недовольство, депрессия с переживаниями безнадежности и бесперспективности, злобность, компульсивное влечение к наркотику	к симптомам 2-й фазы присоединяются: миалгия, возможны судороги мышц, артралгия, эмоциональное и двигательное беспокойство
4 фаза	на 3-и сутки отмены наркотика (через 72 часа), длится 5–10 дней	те же, что в 3-й фазе	к симптомам 3-й фазы присоединяются: боли в животе, диспептические явления, субфебрилитет, артериальная гипертензия, тахикардия, гипергликемия, повышенная свертываемость крови

Группа А – симптомы, связанные с нарушениями симпатической нервной системы. Выраженное преобладание симпатической нервной системы характеризуется расширением зрачков (мидриаз); учащением частоты сердечных сокращений (тахикардия); повышением тонуса кровеносных сосудов – при этом отмечаются бледность кожных покровов, белый дермографизм, озноб, онемение и похолодание конечностей; повышением артериального давления (возможно развитие головных болей); снижением перистальтики желудка и кишечника; снижением тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта – это проявляется метеоризмом, тошнотой, рвотой, запорами, связанными с атонией кишечника; снижением тонуса мышц бронхов; снижением секреции слезных, потовых, слюнных,

пищеварительных желез, клинически проявляющимся сухостью слизистых.

Группа Б – симптомы, связанные с нарушениями парасимпатической нервной системы. Группа симптомов, развивающихся при преобладании парасимпатической нервной системы, включает в себя: сужение зрачков (миоз); снижение внутриглазного давления; снижение частоты и силы сердечных сокращений, иногда аритмия; возможны жалобы на боли в области сердца, связанные с сужением коронарных сосудов; расширение периферических сосудов вызывает гиперемию кожных покровов, чувство жара, красный дермографизм, потливость; артериальное давление снижено, что сопровождается слабостью, головокружением, головным болями; перистальтика желудка и кишечника усилена и вызывает спастические боли в животе, тошноту, рвоту, понос, сопровождающийся тенезмами; повышается тонус желчного пузыря, мочевыводящих путей, что ведет к развитию печеночной и почечной колики; усиление секреции слизистых сопровождается слезотечением, ринореей, бронхореей, саливацией; повышается тонус бронхов, сопровождающийся затруднением дыхания с ощущением удушья. Простым критерием определения преобладания или недостаточности того или иного раздела вегетативной нервной системы является индекс Кердо.

Группа В – психопатологические симптомы. Вегетативные симптомы развиваются параллельно выраженным психопатологическим проявлениям в виде понижения настроения, тревоги, внутренней напряженности, раздражительности, дисфории, инсомнических расстройств. На этом фоне возникает неуслышимость больного с постоянным стремлением к движениям, развивается компульсивное влечение к наркотику.

Группа Г – группа соматических нарушений. Сюда следует отнести токсико-трофическую энцефалопатию, токсический гепатит, токсический нефрит, гастрит, энтероколит, постинъекционные васкулит и миозит, бактериальные осложнения (эндокардит, тромбофлебит, менингит, остеомиелит, септические поражения кожи), медленное заживление ран. Эти нарушения возникают в результате токсического воздействия наркотика на внутренние органы, так как при физической зависимости «изменения тканевой реактивности на опиат не только генерализируются в ЦНС, но и распространяются на периферические ткани, содержащие опийные рецепторы, что в совокупности определяет столь диффузную соматовегетативную симптоматику опиатного абстинентного синдрома» (В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов, 1990). Септические осложнения являются результатом бактериального загрязнения вводимых препаратов самим больным.

Анализ **понятия абстинентный синдром** в редакции многих авторов позволяет сформулировать его обобщенное определение. *Абстинентный синдром – это симптомокомплекс, характеризующий состояние больного нарко-*

манией, лишённого очередной дозы наркотика, с характерными вегетосоматическими и психопатологическими проявлениями, обусловленными развившейся психической и физической зависимостью от наркотика. Состояние абстиненции характеризуется не только партикулярным симптомокомплексом, но и рядом предшествующих сдвигов в органах и системах, функционирование которых изменяется хроническим поступлением токсического агента. Поступающий при хроническом приеме в организм наркотик нарушает не только метаболизм мозговой ткани, но и пагубно влияет на все внутренние органы.

Биохимические реакции в головном мозге сопровождаются морфологическими изменениями мозговой ткани. Изменяется цитоархитектоника участков головного мозга (Г. В. Морозов, Н. Н. Боголепов, 1984). Одновременно с патологическими изменениями в телах нервных клеток развиваются реактивные изменения дендритов, уменьшается общее рецептивное поле нейронов. Это приводит к нарушению восприятий, извращению реакций на привычный стимул или ситуацию. При морфологических исследованиях отмечены изменения микроциркуляции в головном мозге, дистрофические изменения в стенках сосудов с последующим развитием склероза, фиброза мягких мозговых оболочек. Развивается токсико-трофическая энцефалопатия (О. Б. Неселова, С. Ч. Беркелиева, 1992).

О влиянии наркотиков на функции внутренних органов говорят многие авторы. Гепатотоксическое действие наркотиков индуцирует значительные изменения в печени (О. Б. Неселова, С. Ч. Беркелиева, 1992). Продукт распада морфина – бупренорфин, резко снижает уровень гликогена, альбумина, ингибирует синтез мочевины в печени. Морфинон – также метаболит морфина – сильный ингибитор внутриклеточного оксиданта – глутатиона. Связываясь с макромолекулами гепатоцитов, морфинон приводит к их денатурации и последующей гибели всей клетки (Nagamatsu Runisuke, 1992).

Повреждающее влияние опиатов на почечную ткань выражается в дегенеративных изменениях почечных клеток, характерных для процесса старения (J.E. Johnson et al., 1987). Авторы считают это результатом прямого токсического действия опиатов на ткань почек. У больных, принимающих героин, обнаружены мезангиальные отложения иммуноглобулина класса М, чем объясняется наличие нефротического синдрома в клинике заболевания этих больных (W.O. Wasser et al., 1985).

Описаны изменения в мягких тканях и сосудах в местах инъекционного введения наркотических средств: некроз и обызвествление мышц, тромбоз артерий и вен, гранулемы типа чужеродных тел. Авторы считают это результатом прямого токсического действия наркотических веществ на сосуды и мышцы (T. J. Dodd et al., 1993).

При внутривенном введении наркотиков наблюдается бактериальный эндокардит, тромбофлебит, менингит, остеомиелит, септическая эмболия внутренних органов, септическое поражение кожи (Т. J. Dodd et al., 1993; W. T. Caiaffa et al., 1994; J. Fortun et al., 1995). Описаны также церебральные и генерализованные васкулиты с клиникой коллагеновых болезней; связанные с васкулитами инфаркты органов; ишемическая болезнь кишок; внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния; хронические гастриты и энтероколиты; медленное заживление ран (О.Б. Непесова, С. Ч. Беркелиева, 1992; В. М. Henricsen et al., 1994).

Из-за хронической интоксикации наркотиками органы претерпевают патоморфологические изменения и начинают функционировать патологически. Изменяются функции систем, объединяющих эти органы. Развиваются функциональные нарушения в коморбидном комплексе с психопатологическими признаками, проявляющимися определенной клинической картиной. Поведение больного становится неконтролируемым, конфликтным и даже социально опасным.

Вегетосоматические и психопатологические проявления, включающие потерю аппетита, сопровождаются отрицательным жидкостным балансом – потерей жидкости, что усугубляет состояние больного, приводя к централизации кровообращения, нарушению микроциркуляции, к спазму периферических сосудов и развитию генерализованной гипоксии тканей. Нарушения тканевого кровообращения сопровождаются повышением тонуса мышц, вызванным воздействием продуктов распада наркотика.

Короткое перечисление регистра патологических изменений в организме приводит к пониманию того, что наркотик при условии хронизации его приема и патологической тропности к гомеостатическим взаимосвязанным системам организма вмешивается во все функции и процессы этих систем, изменяя их в сторону искажения. Нижеприводимая таблица 2 показывает уровни интеграции естественных систем и демонстративна для понимания полиаспектного вреда экзогенного наркотика, вносящего диссонанс в гомеостатический метаболизм на всех уровнях. Поступая в организм постоянно, наркотик изменяет всю жизнь человека – как внутренние процессы (гомеостаз), так и взаимоотношение его с окружающей средой (социальный уровень).

Ниже, при анализе патогенеза абстинентного синдрома, придется не раз возвращаться к приводимой таблице, чтобы патологическую интеграцию наркотических средств на атомном, молекулярном, органном уровнях соотнести с искажением организменного функционирования, которое в силу необходимости выживания приводит состояние больного к «норме психобиохимической патологии», а последнее создает реальную базу для дисфункции наркотизирую-

Таблица 2

Уровни интеграции естественных систем
(Schueller, 1960, с нашими изменениями)

Уровень интеграции	Элементы взаимодействия	Место взаимодействия
1	2	3
Атомный	Ионы	Цитоплазма, ионные каналы
Молекулярный	Молекулы (комбинации атомов: вода, глюкоза, соли, основания и др.)	Цитоплазма, мембраны клеток
Полимолекулярный	Белки, ферменты	Цитоплазма, мембраны клеток, интерстиций
Клеточный	Полимолекулярные системы в органах	Органы (возможны гистологические изменения)
Органый	Комплекс межклеточных реакций в органе	Печень, почки, легкие, головной мозг, спинной мозг и др.
Организменный	Органы	Системы органов как единое целое (клинические проявления здоровья или болезни)
Общество	Члены общества	Микро- и макросоциум

щегося индивида на социальном уровне при микро- и макросоциальных взаимодействиях, то есть в среде близких людей и в макросоциуме.

Таким образом, хроническая интоксикация наркотическими средствами с первых приемов изменяет состояние организма в процессе продолжающегося постоянного воздействия, начиная с ионного уровня обмена в клетках тканей и заканчивая социальным изменением функционирования личности. Организм привыкает к токсическому воздействию и, приспособляясь к новым условиям жизни, изменяет течение биохимических, нейромедиаторных и прочих взаимоотношений.

Каждая из многих функциональных систем способна к саморегуляции и перестраивает свои компоненты на получение необходимого результата (П. Д. Горизонтов, 1981; Т. М. Марютина, Ю. А. Ермолаев, 1997 и др.). Ультрастабильность человеческого (любого живого) организма, проведение поиска на оптимально устойчивое состояние, удержание переменных показателей организма в физиологических пределах, несмотря на изменение условий существования, осуществляются и регулируются несколькими управляемыми системами благодаря наличию связей между ними или возникновению цепной реакции (П. Д. Горизонтов, 1981).

Приводимые в таблице уровни интеграции естественных систем необходимы для понимания концепции холистического подхода к лечению абстинентного синдрома в МЦН и обоснования уровней взаимоинтегрируемых терапевтических воздействий, способных охватить основные патогенетические механизмы последствия наркотика и привести к комплексному терапевтическому эффекту.

Соматическая патология при хронической опийной интоксикации. Собственные наблюдения

Общие данные по виду токсического агента, полу, возрасту больных и стажу их хронической интоксикации. Ретроспективный анализ собственных наблюдений не только подтверждает приведенные выше постулаты, но и позволяет их детализировать с позиций динамики тенденций наркотических «пристрастий» наших пациентов, проанализировать контингент по возрастному, половому признаку, стажу наркотизации и, наконец, представить общую картину токсических поражений органов и систем в условиях хронической наркотизации. Последнее необходимо для объективного восприятия клинических рамок «работы» центральной холинолитической блокады как стержневого метода лечения острой фазы опийной абстиненции в Медицинском Центре Назаралиева. За 12 лет существования в Центре пролечено около 15 000 больных алкоголизмом и наркоманией. Ретроспективный анализ проведен по историям болезни, материалам анкет обратной связи с пациентами. Методом случайной выборки отобраны материалы 5350 больных наркоманией, пролеченных в МЦН с 1994 по 2002 год (I полугодие). Алгоритм исследования включал несколько шагов селекции материала. Весь объем документов (5350 человек) представлял собой релевантный массив и был использован для выявления наркотических «предпочтений» наших больных, т.е. проанализирована частота преимущественного использования того или иного наркотика (таблица 3). Следующим шагом была пертинентная выборка. Из общего количества проанализированных документов (5350) взяты материалы для анализа только тех больных, которые имели *диагноз опийной наркомании I–II ст.* (III ст. наркомании является противопоказанием к госпитализации в МЦН) и *поступили в состоянии опийной абстиненции*. Их число составило 4138 (таблицы 4–6), т.е. в анализ по половому, возрастному признаку и по стажу наркотизации вошли только эти больные. Выявленная соматическая патология также проанализирована по этому массиву пертинентных документов – 4138 больных (таблица 7).

Релевантный массив документов, отобранных методом случайной выбор-

ки, представлял в первую очередь большой интерес с нескольких позиций. Их анализ демонстративен для прослеживания динамики изменения преимущественного вида токсического агента, используемого для наркотизации данным больным. Сразу следует оговориться, что речь идет именно о преимущественном предпочтении того или иного наркотика, т.к. подобрать гомогенные группы по признаку только одного наркотика было фактически невозможно. Из анамнеза было выявлено, что в большинстве случаев правильнее было бы говорить о полинаркомании, а не о мононаркомании. И что интересно, масса хронических наркоманов оперативно и чутко реагирует на «достижения» нелегальной наркологической фармакологии.

До 1998 года среди используемых для наркотизации средств преобладали кустарно приготовленные препараты опийной группы «ханка» и «химка».

Ханка представляет собой млечный сок, выделяющийся из надрезов созревающих коробочек различных сортов опийного мака, в котором содержание основных алкалоидов морфина и наркотина составляет до 10%, кодеина – до 3%, с меньшим количеством других алкалоидов (тебаина, папаверина и др.). Со слов пациентов, ханку готовят, добавляя в водный раствор млечного сока из маковых коробочек уксусный ангидрид, димедрол. Смесь вываривают и фильтруют, получая конечный продукт для внутривенного введения – ханку.

Химка – экстракт основных алкалоидов опия из коробочек и маковой соломки, получаемый (также со слов пациентов) путем их смешивания с различными химическими веществами, ацетоновым растворителем, аммиаком, марганцем, щелочами с последующей термической обработкой, фильтрацией и стабилизацией конечного продукта уксусным ангидридом.

Совершенно очевидно, что столь сильные по химическому составу агенты либо их метаболиты, попадая в организм и подвергаясь биотрансформации, способны вызывать токсическое повреждение органов и тканей. Приготовленные кустарным способом наркотические препараты, с их возможным загрязнением в процессе обработки посторонними примесями, могут вызывать воспалительные реакции.

Следует отметить, что с 1998 года изменился характер опийной наркотизации. В этот период значительно снизился прием препаратов, приготавливаемых кустарно. Резко увеличился прием героина, который в настоящее время превалирует. Однако несмотря на это выделить гомогенную группу больных по признаку приема только одного психоактивного препарата не представляется возможным. Как было сказано выше, все больные использовали для наркотизации несколько препаратов опийной группы, иногда – отдельно, а иногда – их сочетание. К тому же для усиления наркотического эффекта очень часто, осо-

Анамнестическая информация	
№ п/п	Принимаемые препараты
1	преимущественно
1	героин+ханка+химка
2	химка
3	ханка+химка
4	ханка
5	метадон
6	эфедрон
7	первитин
8	кокаин
9	экстази
10	колдект
11	другие
12	седативные+снотворные (для усиления эффекта)

Таблица 3

**Анамнестические данные о принимаемых наркотиках
больными, поступившими в МЦН за 1994-2002гг.**

№ п/п	Принимаемый наркотик	Годы анализа		
		1994-1998 n = 4327, %	1999-2001 n = 899, %	2002 (I полугодие) n = 124, %
1	2	3	4	5
1	преимущественно героин	–	80,72	88,7
2	героин+ханка+химка	–	3,06	6,45
3	химка	36,62	–	
4	ханка+химка	10,98	5,01	
5	ханка	52,4	7,07	
6	метадон	–	1,67	2,4
7	эфедрон	34,1	0,4	0,8
8	первитин	–	0,14	0,8
9	кокаин	6,1	0,14	–
10	экстази	–	0,26	–
11	колдект	–	0,14	–
12	другие	–	2,47	0,8
13	седативные+снотворные (для уси- ления эффекта)	59,7	10,39	11,5

бенно при употреблении кустарно изготовленных наркотиков, применяли седа-
тивные препараты или стимуляторы.

В приводимой таблице отражены относительные статистические данные
в процентах о наркотических предпочтениях наших больных (5350) на момент
их поступления в стационар в период с 1994 г. по 2002 г. (первое полугодие). Из
таблицы видно, что если в 1994–1998 гг. у нас не было «героиновых» больных,
то в начале 2002 г. такие больные составляли основную массу госпитализиро-
ванных пациентов. Сейчас доля больных наркоманией с преимущественным ис-
пользованием кустарно изготавливаемых наркотиков относительно низкая (6,45%)
и, как правило, это пациенты из глубинки. Претерпевает определенную дина-
мику и тенденция усиления наркотического эффекта за счет дополнения опио-
идов седативными и снотворными препаратами. Если в 1994–1998 гг. этот фено-
мен отмечен более чем у половины больных (59,7%), то позже – 1999–2002 гг. –
статистика отмечает 10–11% подобных случаев (позиция 13 в таблице 3).

Для усиления наркотического эффекта использовались такие лекарственные и наркотические средства, как кокаин (6,1%), эфедрин (34,1%), седативные препараты – реланиум (47,5%), радедорм (12,2%). С началом использования для наркотизации героина четко (с 1999 г.) прослеживается тенденция резкого снижения сочетанного приема снотворных средств. Уменьшилось число больных, принимающих стимуляторы ЦНС.

За последние годы растет количество метадонзависимых больных. Использование метадона в качестве официально рекомендованного препарата для лечения больных наркоманией приводит к развитию метадоновой зависимости. К сожалению, приходится признать, что подобное явление можно отнести к широко используемым сейчас метадоновым программам, особенно за рубежом. На постсоветском пространстве во многих официальных медицинских инстанциях к таким программам относятся с осторожностью. Подобное отношение оправданно, но, к сожалению, это не относится к больным наркоманией. Неконтролируемые метадоновые перехлесты порождают у них зависимость куда более серьезную по осложнениям и течению абстинентного синдрома по сравнению с широко распространенными опийными наркотиками.

По результатам скрининга релевантного массива документов пациентов, отраженных в таблице 3, из 5350 больных были отобраны для последующего анализа только пациенты с опийной наркоманией, которые поступили на лечение с дебютными признаками абстиненции или в состоянии ее первой-второй фазы.

Таких пациентов было 4138, из них мужчин было 3873 (93,6%), женщин – 265 (6,4%). Подобный отбор обосновывается тем, что этот контингент получил полный объем комплексного лечения, предусмотренного в МЦН для купирования острой фазы опийной абстиненции. Анализ отобранных больных по половому, возрастному признакам, стажу наркотизации и по выявленной соматической патологии представлен в таблицах 4–7.

Из таблицы 4 видно, что основной контингент больных – это люди очень молодого и молодого возраста. За период анализа их было 3441 – 83,15% (позиции 1 + 2 в таблице 4), и почти четверть из них составляют подростки до 20 лет – 793(19,6%), что подтверждает об-

Таблица 4

Распределение больных по возрасту

№ п/п	Возраст (в годах)	Количество больных (n=4138)	
		абс.	%
1	2	3	4
1	До 20	793	19,16
2	21–30	2648	63,99
3	31–40	616	14,89
4	41–50	81	1,96
5	Всего	4138	100

щую тенденцию роста наркомании среди подростков. А если учесть данные о стаже наркотизации в этом возрасте (таблица 6), то статистика становится угрожающей. К наркотизации приходят дети, начиная с 10–12 лет.

По мере приближения к возрастному цензу зрелости статистически количество больных наркоманией снижается. В наших наблюдениях их 616 (14,89%). Отмечаемый факт снижения числа наркоманов к зрелому возрасту (31–40 лет) может быть обусловлен не только причинами повзросления или выздоровления, но, к сожалению, и весьма вероятным предположением о переходе стадии наркомании в инкурабельную и о нарастании летальных случаев до момента достижения зрелого возраста, учитывая тенденцию омоложения наркомании. По той же причине относительно низок уровень больных наркоманией в возрасте 41–50 лет.

Данные, представленные в таблице 5, не только подтверждают отмеченный выше факт наибольшей доли больных наркоманией лиц очень молодого и молодого возраста, но и выявляют тревожную тенденцию нарастания наркотизации у девочек-подростков до 20 лет (43,4%). Следующий за ним возрастной внутригрупповой показатель наркотизации (50,57%) у женщин 21–30 лет доказывает усугубление этой тенденции. Если учесть, что на этот возраст приходится пик репродуктивной функции у женщин, то подобная тенденция вполне может превратиться в реальный фактор генетического риска из-за возможного рождения детей с уже сформировавшейся наркотической зависимостью. В более зрелом возрасте процент наркотизации женщин резко снижается, что вполне может быть связано с изменением социального статуса женщин к этому возрасту и необходимостью в силу этого изменить в корне пагубный образ жизни.

В мужской группе процентное соотношение возрастных пластов наркоти-

Таблица 5

Распределение больных по полу внутри возрастных групп

№ п/п	Возраст (в годах)	Мужчины n=3873/100%		Женщины n=265/100%	
		абс.	% от n мужчин	абс.	% от n женщин
	1	2	3	4	5
1	До 20	678	17,50	115	43,40
2	21—30	2514	64,91	134	50,57
3	31—40	604	15,60	12	4,53
4	41—50	77	1,99	4	1,50

Таблица 6

Распределение больных (n=4138) по стажу наркотизации

№ п/п	Возраст (в годах)	Стаж наркотизации											
		до 6 мес.		до 1 года		1-3 года		3-5 лет		5-10 лет		более 10 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	До 20	30	0,74	88	2,12	412	9,99	221	5,36	42	1,01	-	-
2	21-30	46	1,12	69	1,67	830	20,07	846	20,44	754	18,22	103	2,50
3	31-40	8	0,18	19	0,47	147	3,52	108	2,60	165	3,98	169	4,07
4	41-50	-	-	8	0,18	19	0,46	8	0,18	23	0,56	23	0,56
5	Всего	84	2,04	184	4,44	1408	34,04	1183	28,58	984	23,77	295	7,13

зации имеет несколько иные характеристики. Внутригрупповое сравнение показывает, что наркозависимых подростков до 20 лет меньше в процентном отношении (17,50%) по сравнению с идентичным показателем в женской группе, но зато их значительно больше (64,91%) в возрастной группе 21–30 лет. Возраст зрелости, после 31 года, как у мужчин, так и у женщин имеет приблизительно одинаковую тенденцию и тяготеет к спаду наркотизации.

Статистика, представленная в таблице 6, вкупе с анамнестическим анализом дает любопытную картину связи стажа наркотизации с осознанием пагубности наркотического образа жизни. В таблице намеренно шрифтом выделены показатели стажа наркотизации от 1 года до 10 лет в возрастной группе от 21 до 30 лет. Акцент на этих показателях сделан по нескольким причинам. Во-первых, это самая большая группа среди остальных, показанных в таблице. В сумме больные по 6–11 графам таблицы составляют 2430(58,73%), или более половины всего контингента. Именно эта значимая величина говорит и о втором аспекте интерпретации статистических данных – об осознанном желании порвать с наркозависимостью. Как правило, эти больные поступали на лечение с твердыми саногенными установками. Таких установок мы не наблюдали у больных, показанных в 1-й графе – со стажем наркотизации до 6 месяцев. Как ни странно, эти больные (графа 2) при лечении были более ригидны по отношению к изменению мотиваций, их установки отличались формальной декларативностью. Из опыта, 17 человек из этого контингента поступили в последующем на повторное лечение. Интерпретация статистики граф 1-й позиции таблицы 6 – возрастной контингент до 20 лет – приводит к печальному заключению о том, что к наркотизации начинают прибавляться в массе с 15–16 лет и даже в более раннем возрасте. В нашей практике были больные до 20 лет, стаж наркотизации которых доходил до 10 лет. Это лишний раз подтверждает тревожный тезис об омоложении наркомании.

Симптомокомплекс соматических нарушений. Более 90% больных, приезжающих в МЦН на лечение, – это граждане Российской Федерации, для которых в силу географической отдаленности период времени до момента поступления в МЦН может быть длительным. Поэтому общее состояние больных при госпитализации определяется такими факторами, как: а) время приема «последней» дозы наркотика перед развитием начальной фазы абстинентного синдрома; б) тошнота, рвота, потливость при развитии абстиненции; в) длительность периода времени до госпитализации в МЦН при нарушенном аппетите и ограничении потребления жидкости, пищи; г) проявляющиеся после отмены наркотика не беспокоящие ранее заболевания.

Гиповолемия, развившаяся вследствие ограничения жидкости, проявляется снижением артериального давления, нарастанием частоты сердечных сокращений. Изменяются реологические характеристики крови. У 85% больных при стартовых обследованиях отмечалось укорочение времени свертываемости крови по Ли-Уайту до $2,5 \pm 0,3$ мин.

63,3% больных находились в состоянии «комфорта в интоксикации», так как приняли последнюю дозу наркотика за 6–12 часов до поступления на лечение. 31,5% в последние 12–24 часа перед поступлением наркотик не принимали. У них клинически преобладали симптомы развития первой фазы абстинентного синдрома. Остальные 5,2% больных намеренно воздерживались от употребления наркотика в течение 7–18 дней, предшествовавших госпитализации, и в стационар поступили с остаточными явлениями абстиненции. Целью их госпитализации было снятие психической зависимости. Эта часть больных была в возрасте до 20 лет со сроком наркотизации до 2 лет и дозой героина 0,25–0,5 г.

Все больные при поступлении в МЦН проходят комплексное обследование. При этом выявляется сопутствующая патология.

Клиническая симптоматика, развивающаяся при поражении того или иного органа, и преобладание того или иного симптомокомплекса во многом зависят от состояния функциональных систем до начала наркотизации, индивидуальной чувствительности организма к употребляемому опиоидсодержащему препарату, его дозы и длительности приема.

Выявленная сопутствующая патология у больных при поступлении в стационар и в процессе проводимой терапии абстинентного синдрома отражена в таблице 7.

Таблица 7

Выявленная соматическая патология у больных в острой фазе опиоидной абстиненции

Выявленная патология	n абс. 4138	%
1	2	3
Без соматической патологии	757	18,3
Энцефалопатия	3033	73,3
Сердечно-сосудистая система	2429	58,7
Бронхолегочная патология	657	15,9
Патология печени и желчных путей	3786	91,5
Патология желудочно-кишечного тракта	1340	32,4
Патология мочевыделительной системы	1241	30,0

757(18,3%) больных, у которых не выявлено клинических симптомов сопутствующих заболеваний, были молодыми пациентами с малыми дозами наркотиков и незначительным стажем наркотизации.

У остальных больных, данные которых отражены в таблице, как клинически, так и лабораторно была выявлена соматическая патология, как правило – сочетанная: хронический бронхит, пневмония, миокардиодистрофия, токсический и смешанный гепатит, гастрит, токсическая нефропатия.

При этом сочетание патологических органно-системных сдвигов могло быть разным.

Симптомокомплекс соматических нарушений в 73,3% случаев сочетался с клинически выраженной токсической или посттравматической энцефалопатией. Общеизвестно, что продолжительное употребление психоактивных веществ вызывает патологические изменения в ЦНС, которые обусловлены как непосредственным токсическим действием конкретного вещества на клетки головного мозга, так и опосредованно, например через «сосудистую цепочку», когда повышенная проницаемость мозговых сосудов ведет к гиперпродукции ликвора и расширению желудочков мозга, гидроцефалии и атрофии серого вещества, то есть к токсической энцефалопатии. Токсическая энцефалопатия особенно ярко проявлялась у больных, принимавших химку (1994–1998), которая не только вызывала энцефалопатии, но и значительно снижала интеллектуально-мнестические функции, приводила к психопатизации и невротизации.

Известно, что при систематическом употреблении героина в течение года токсическая энцефалопатия формируется практически у 100% героинзависимых. Надо отметить, что органические изменения, черепно-мозговые травмы, злоупотребление несколькими видами психоактивных веществ, предшествовавшие интоксикации, передозировки усугубляют клинику токсической энцефалопатии. Выраженность ее зависит от длительности и вида хронической интоксикации. Диагноз выставляется как на основании субъективных жалоб – головные боли, головокружение, раздражительность, ухудшение памяти, снижение профессиональных навыков, сужение круга интересов, расстройства сна, так и объективных признаков органического поражения мозга, которые выявляются при неврологическом осмотре (рассеянная неврологическая симптоматика). Особенно характерна асимметрия сухожильных, коленных рефлексов, наличие симптомов орального автоматизма. Диагностику дополняют патопсихологические исследования, позволяющие оценить степень нарушения когнитивных функций, выявить психопатические пограничные состояния и расстройства.

Бронхолегочная патология. Заболевания бронхолегочного аппарата выявлены у 15,9% больных наркоманией в виде хронических бронхитов и пневмоний. Острые пневмонии, как крупозные, так и очаговые, имеют свои особенности течения и условия развития. Угнетение дыхательного центра опиоидными препаратами приводит к гиповентиляции, следствием чего может быть гипоксия и дыхательный ацидоз. Тормозящее влияние на дыхательный центр препаратов для снятия абстиненции, миорелаксация дыхательной мускулатуры снижают глубину дыхания, что уменьшает дыхательный объем и альвеолярную вентиляцию. Поддерживаются гипоксическая гипоксия и застойные явления легочной ткани. Длительное пребывание в постели во время абстиненции вызывает застойные явления в легких, что в сочетании со сниженным иммунитетом приводит к воспалительным процессам, вплоть до пневмонии.

Хронический воспалительный процесс в легких инициируется также несколькими другими факторами. В их числе тканевая гипоксия, которая ведет к блокаде дыхательных тканевых ферментов. Другим фактором является вдыхание токсических ядов при обработке опиоидного сырья, что индуцирует развитие гиперактивности бронхов, нарушение целостности мукоцелиарного эпителия, снижение местной антибактериальной защиты.

Наши исследования показали, что формирование токсических форм бронхолегочной патологии зависит от фармакологической формы наркотического средства. Так, число токсических заболеваний в группе больных, использовавших для наркотизации преимущественно химку, было в 2,3 раза выше при их сравнении с группой больных, употреблявших преимущественно ханку. К развитию патологии в 3 раза чаще приводит не только прием больших доз препаратов (до 10 граммов в сутки), но и длительность их использования (5–10 лет).

Число больных, страдающих хроническим бронхитом, среди преимущественно героиновых наркоманов составляет 28,3%. Увеличение частоты развития этой патологии, по-видимому, связано не только с воздействием героина, вводимого в организм внутривенным путем, но и с непосредственным токсическим действием препарата на слизистые дыхательных путей при интраназальном пути введения.

При сочетании опиоидной наркомании с септическими осложнениями вследствие нарушения правил асептики больными при введении наркотика возможно развитие катарального и гнойного эндобронхита, инфильтративного поражения бронхолегочного аппарата, появление тяжести и расширения корней легких, отмечаемых на рентгенограмме. У 2/3 всех больных с септическими осложнениями отмечается развитие выпотного плеврита, причем плевральный экссудат чаще наблюдается с правой стороны. При адекватной терапии рассас-

сывание экссудата происходит быстро, но изменения в легочной ткани в виде адгезивного плеврита, запаянности синусов, плевродиафрагмальных спаек часто остаются после продолжительного курсового лечения.

Развивающийся симптомокомплекс остро текущей пневмонии у больных наркоманией (5,1% от общего числа больных) отличается недлительным субфебрильным периодом (3–4 дня), резко выраженной слабостью. Респираторный синдром характеризуется расстройством функции дыхания, сухим покашливанием, не облегчающим состояние больного. При перкуссии нечетко определяются границы очагов инфильтрации. Аускультативно на 5–7-й день заболевания в зоне воспаления выслушивается ослабленное дыхание. Фаза инфильтрации, как и фаза разрешения, длится 7–10 дней. Продуктивное разрешение процесса выражено малосимптомно, нет влажного кашля, мокроты, влажных хрипов в легких. Рентгенологическая картина отстает от имеющихся объективных данных клинического симптомокомплекса на 7–10 дней. На рентгенограммах органов грудной клетки чаще определяется нижнедолевая локализация воспалительного процесса, междолевые выпоты, прикорневая инфильтрация. В периферической крови – лейкоцитоз (до 8–9 тыс.) с палочкоядерным сдвигом (не более 6%) и увеличением СОЭ (до 10–12 мм/час).

Выраженное влияние опиатов на бронхолегочную систему подтверждается другими авторами. Выявлены ранние нарушения функции внешнего дыхания у опийных наркоманов, характеризующиеся снижением скоростных показателей легочной вентиляции при 2–3-летней наркотизации и их усугублением по мере удлинения срока потребления опия (4 и более лет). У больных наркоманией с хроническим бронхитом отмечены более выраженные вентиляционные нарушения с доминирующим обструктивным компонентом (Д. Ж. Тайжанова, 2002).

Токсическое поражение сердца. Развитие токсической кардиомиопатии на фоне хронического приема опийных препаратов выявлено у 58,7% больных. Клинически это выражалось в жалобах на периодические боли в области сердца как при физической нагрузке, так и в покое. При аускультации отмечалась приглушенность сердечных тонов. При ЭКГ-исследовании у части больных обнаружено нарушение ритма в виде экстрасистолии, синусовой тахикардии. ЭКГ-изменения чаще касаются конечной части комплекса QRS сегмента ST – от сглаженности до инвертированности. При длительном употреблении наркотиков электрокардиограмма становится низкоамплитудной. Электрокардиографические данные при наличии кардиалгии дают возможность диагностировать токсическую кардиомиопатию.

При септическом состоянии больных наркоманией у 5% из них развивается инфекционный эндокардит, лечение которого требует усиленного специфического лечения. Диагноз септического эндокардита является прямым показанием к переводу больного в специализированное учреждение.

Токсическое поражение печени. Проблема поражения печени у больных наркоманией общепризнана. Гепатотоксичные опийсодержащие вещества, попадая в организм человека, подвергаются биотрансформации в печени путем конъюгации. Нарушение этого процесса обусловлено усилением перекисления ненасыщенных жирных кислот, мембранных липидов с развитием внутрипеченочного холестаза или жировой дистрофии печени, усугубляющихся на фоне предшествующих вирусно-бактериальных инфекций, белкового дефицита, повышающих чувствительность органа к гепатотропным ядам (И. Г. Ураков, 1989; Д. Б. Цикин, 1990). Состояние наркотической гипоксии и ацидоза угнетает ферментные системы, замедляет дезактивацию поступающих в организм опиатов, удлиняет период их активного действия. Это приводит к токсическому повреждению печени.

Клинико-лабораторные признаки поражения печени были диагностированы у 91,5% обследованных больных, свидетельствуя о том, что рассматриваемая патология составляла основную часть осложнений как последствия хронической наркотизации.

При клиническом осмотре у больных оценивались печеночные и внепеченочные патологические признаки.

Выполнение минимума лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, осуществлялось общепринятыми биохимическими методами. Инструментальные тесты включали ультразвуковое исследование органов. Активность воспалительного процесса оценивалась по совокупности клинико-биохимических показателей.

Клинические симптомы повреждения печени более чем у половины обследованных больных были выражены слабо. Отмечались слабость, утомляемость, отсутствие аппетита, диспептические расстройства. В этих случаях диспептические проявления обусловлены как самим токсическим влиянием пораженной печени, так и снижением ферментативной деятельности пищеварительных органов, секреторно-моторной функции желудка и кишечника, развивающихся на фоне приема опиатов.

Большое значение для диагностики токсического или смешанного гепатита имеют такие клинические признаки, как определяемые пальпаторно увеличение размеров печени (у 75,8 %), равномерное уплотнение ткани органа и тупая болезненность. Только у 16,3% пациентов отсутствовали указанные при-

знаки, свидетельствуя о бессимптомном течении процесса. При нерезко выраженных нарушениях метаболических функций эти клинические и лабораторные данные укладываются в синдром малой печеночной недостаточности.

До массового использования для наркотизации героина количество больных с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом составляло 41,2%. У 6,5% из них диагностирован вирусный гепатит С, у 7,3% – сочетание гепатита В и С. После увеличения количества больных, употребляющих внутривенно героин, число больных хроническим вирусным гепатитом С возросло в 10 раз и достигло 68,3% из поступивших на лечение за анализируемый период времени.

У больных с токсическим поражением печени, сочетающимся с инфекционно-вирусным процессом, печеночная симптоматика отличалась более злокачественным течением по сравнению с больными, не страдающими хроническими вирусными гепатитами. Клиническое обследование группы больных с **хроническим вирусным гепатитом** выявило увеличение печени до 3 см в 64,2% случаев. В этой же группе в 76,1% ультразвуковым методом было определено однородное диффузное поражение паренхимы органа. В группе больных, **не болевших вирусным гепатитом**, токсическое воздействие опиатов вызывало увеличение органа в 11,6%, однородное диффузное поражение паренхимы печени было диагностировано при ультразвуком обследовании в 15,4% случаев. Таким образом, статистическое сравнение относительных данных степени поражения печени при хронической опиной интоксикации у больных с хроническим вирусным гепатитом и больных наркоманией, не перенесших вирусный гепатит, показывает, что вирусный фоновый компонент при хронической наркотизации усугубляет клинику токсического поражения органа. У больных хроническим вирусным гепатитом в 6 раз чаще встречается патологическое увеличение печени и почти в 5 раз выше диффузное поражение.

Исследования показали, что степень токсического повреждения и увеличения размеров органа зависит от длительности употребления опиоидсодержащих препаратов. Комплекс рассматриваемых клинических симптомов поражения печени наиболее отчетливо проявлялся на этапе 2–4-летнего приема наркотиков (66,2%).

Было замечено, что большие гепатотоксические сдвиги произошли у 41,9% пациентов, принимавших химку. При употреблении ханки число случаев поражения печени было ниже – 30,6%. Сочетанный прием препаратов, в том числе и героина, усиливал гепатотоксический эффект до 53,2% случаев.

Компенсированная функция печеночных клеток и отсутствие в них воспалительной реакции оценивались по содержанию в сыворотке крови общего белка, холестерина, билирубина и осадочных проб (тимоловой, сулемовой),

нормальные колебания уровня которых отмечались у 53,7% поступивших на лечение и обследованных пациентов.

Проявлением цитолитического синдрома была умеренная гиперферментемия (по АСТ и АЛТ). Отмечалось умеренное снижение общего билирубина. Общий холестерин оставался в пределах нормы. Осадочные реакции (сулемовая, Таката-Ара, тимоловая) свидетельствовали об активации мезенхимально-воспалительных проявлений.

Субкомпенсированные варианты патологии диагностировались в 35,9% случаев. У 10,4% больных наркоманией функциональные изменения указывали на недостаточность печеночных клеток вследствие воздействия токсических веществ.

Изменения функции печени наиболее часто (63,3%) выявлялись у больных, использовавших в течение 5 и более лет смесь опийсодержащих веществ в невысоких дозах (до двух граммов сухого вещества в сутки) в сочетании с фармакологически активными лекарственными препаратами, усиливающими наркотический эффект.

Известно, что опий как токсический фактор поражения печени изменяет механизмы активации тканевых ферментов и это, несомненно, отражается как на количественных, так и на качественных особенностях нарушения ее функций (Ж. Ашмуханбетов, 1969; В. П. Черновол, С. К. Микульская, 1991).

На активацию мезенхимы указывает и резкое повышение γ -глобулина у больных наркоманией. При этом имеют место явления гепатодепрессии, характеризующиеся падением на 16–17% количества альбумина и общего белка.

Отмечены изменения и показателей иммунного статуса. Причем иммуноглобулин М (макроглобулин или внутрисосудистый) увеличен более чем в 2 раза, иммуноглобулин G – только на 50%.

Выявленные процессы снижения функций печени или повышения функциональной способности печеночных клеток требуют осторожности для их дифференциально-диагностической интерпретации в рамках настоящего исследования без обзора их морфологических изменений, поскольку патологическая реакция печени лишена специфичности реагирования на различные факторы.

При проведении **экспериментальных исследований** (Ж. Б. Назаралиев, 1996) было обнаружено, что основным морфологическим проявлением реакции на морфинную интоксикацию во всех зонах печеночного ацинуса является повреждение белоксинтезирующих систем клетки, которое выражалось в изменении ультраструктуры ядра, агранулярной и гранулярной цитоплазматической сети. Снижение внешнесекреторной функции гепатоцитов подтверждает отмеченное уменьшение численной плотности прикрепленных рибосом.

Полученные экспериментальные данные говорят о наличии гепатотоксического влияния хронической морфинной интоксикации на функции печени.

Возвращаясь к предыдущему, все же следует сказать, что расценивать имеющиеся у больных функциональные изменения печени только как токсико-химический опийный гепатоз неосмотрительно, поскольку нозологическое значение описанной картины и выявленные лабораторные изменения могут быть абсолютно идентичны таковым при ряде других заболеваний.

Неспецифичность проявления клинических и полученных лабораторных данных определяется неоднородностью характера печеночных поражений у больных опийной наркоманией, меняющихся не только в зависимости от фазы патологического процесса — ремиссии или обострения, но и от характера наркотического препарата, его дозы, срока наркотизации и функционального состояния органа на этапе воздействия на него гепатотоксических психоактивных веществ.

Токсическое поражение ренальной системы. Выведение из организма опийсодержащих препаратов может происходить через различные органы, но основной путь выделения — почки.

В результате наших исследований выявлено, что 30% обследованных больных имели симптомы поражения почек.

Из общего числа обследованных больных почечно-лоханочная система значительно чаще страдала у тех, кто использовал для наркотизации ханку в смеси с димедролом либо сочетание ханки и химки с дополнительным приемом препаратов, усиливающих наркотический эффект.

У 51,2% больных этой категории при ультразвуковом исследовании были выявлены диффузные изменения паренхимы почек, что можно рассматривать как доказательство их токсического поражения и развития токсической нефропатии. У всех обследованных больных установлено двухстороннее токсическое поражение почек; в 70% случаев отмечалось утолщение паренхимы, как правило, сопровождающееся увеличением размеров органа. Отмеченные эхо-признаки в сочетании с гипотонией мускулатуры чашечек и деформацией чашечно-лоханочной системы, обнаруженными при исследовании, свидетельствовали о наличии пиелонефрита у 50% больных из общего числа пациентов с почечной патологией. Диагностика подтверждалась и лабораторными данными. В анализах мочи — лейкоцитурия (10–25 лейкоцитов в поле зрения), умеренная протеинурия, слущенные клетки почечного эпителия. В периферической крови отмечался умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и ускоренная СОЭ. Общий уровень белка в сыворотке крови не снижался. Больные жаловались на боли в пояснице. Температура тела редко превышала субфебрильный уровень. Отсутствовал

аппетит, нарастала слабость. Длительность острых клинических проявлений не превышала 10–12 дней.

Указанные клиничко-функциональные расстройства зависели скорее не от используемых доз наркотических препаратов, а от сроков хронической наркотизации (2–4 года). По итогам исследований было установлено, что во второй стадии опийной наркомании токсическое поражение почек формируется на фоне заболеваний, существовавших до начала наркотизации. У 40% этих больных до периода наркотизации имелись аномалии развития, нефроптоз, моче-кислый диатез, туберкулез. Выявленные нефропатии в 100% случаев протекали на фоне токсического или смешанного (токсический+вирусный) гепатита.

Клинические симптомы заболевания, связанные с вовлечением почек в общий интоксикационный процесс, чаще были малозаметны на фоне классической симптоматики абстинентного синдрома, полиорганной соматической патологии и соматоформных расстройств.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что токсическое поражение почек при опийной наркомании второй стадии носит компенсированный характер, протекает малосимптомно, не имеет специфических диагностических признаков и требует тщательного соблюдения алгоритма диагностического тестирования и последующего лечения.

Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта. В 32,4 % случаев в процессе наблюдения за больными были выявлены жалобы на боли в эпигастриальной области, периодические боли по всему животу или в подвздошных областях, вокруг пупка. При эзофагогастроскопии были диагностированы: обострение хронического гастрита, обострение течения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, клинически диагностировался спастический колит. Все эти патологические изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта были выявлены у больных со стажем хронической наркотизации 5 и более лет.

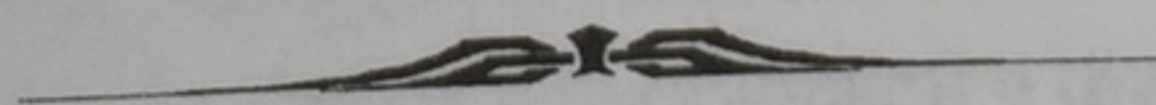
Анализ результатов проведенных исследований показал, что воздействие на организм опийсодержащих веществ, продуктов их метаболизма и компонентов, используемых для их экстракции из сырья в процессе кустарной обработки, а также усилителей наркотических эффектов индуцируют многочисленные системно-органные реакции. Последние зависят от анатомо-физиологических особенностей организма, исходного функционального фона, разной способности депонировать и выводить яды. Именно эти особенности обуславливают полиорганность поражений, тяжесть течения интоксикации и прогноз заболе-

вания. Поэтому, разрабатывая адекватную терапевтическую тактику, направленную на возможно более быстрое и эффективное выведение больных из состояния зависимости от психоактивных веществ, целесообразно учитывать, что поступившие в организм токсиканты оказывают неоднозначный токсический эффект на экскреторные органы. Максимальное токсическое повреждение ренальной системы отмечено статистически в лимитах 2–4 лет от начала хронической наркотизации. Токсическая альтерация желудочно-кишечного тракта и органов дыхания достигает максимума через 5 лет наркотизации.

При недлительных сроках наркотизации и суточной дозе психоактивных опийсодержащих веществ до пяти граммов сухого вещества токсическое поражение желудочно-кишечного тракта и почек происходит в 3 раза чаще, чем органов дыхания.

Представленный выше анализ собственных клинических наблюдений говорит о наличии системно-органных полиаспектных нарушений, которые чаще всего протекают незаметно для больного в состоянии хронической интоксикации и выявляются лишь после отмены наркотика. Подобный феномен «незамеченности» связан прежде всего со свойством психоактивных веществ ингибировать боль – первый сигнал о неполадках в организме, отмечаемый субъективно.

Абстинентный синдром является своеобразным лакмусовым проявителем уже приобретенных нарушений органов и систем организма, патологически измененного метаболизма фактически всех систем жизнеобеспечения. Проявления абстинентного синдрома, как мы уже отметили выше, полисимптомны и свидетельствуют об адаптивной вовлеченности всех уровней взаимоинтегрированных естественных систем организма в условиях хронической интоксикации. Клиницисты стоят перед фактом необходимости коррекции сочетанных патологий, что делает обязательным индивидуальный терапевтический подход к каждому конкретному больному и обуславливает скрупулезный подбор компонентов комплексной терапии для достижения максимального клинического эффекта и устойчивой ремиссии.



этот симп
кает при а
ства, то ес
изменений

ни приема
не в состоя

оправданно
тогенеза на

ти от нарко
рая отмеча

принципиал
стемы». Ука

нентного син
ляции и симп

Единой т
нет. Клиниче

фрагментарно
стологических

наркотических
возникают при

1981 и др.).
Развитие

ный характер.
мающего его су
личие последн
болезни. Но как
ставными частя
наркоманию как
процессом изме
реакций от перва
ции при пост

2

Патогенез опийного абстинентного синдрома

Рассматривая патогенез абстинентного синдрома, следует учитывать, что этот симптомокомплекс нарушений функциональных систем организма возникает при abortивной отмене хронически принимаемого наркотического средства, то есть является клиническим проявлением произошедших в организме изменений функционирования физиологических систем в течение всего времени приема наркотика. Приспособившийся к постоянной интоксикации организм не в состоянии функционировать без наркотического допинга. Отсюда полная оправданность рассмотрения патогенеза абстинентного синдрома с позиций патогенеза наркомании как развившейся психической и физической зависимости от наркотика. Это совпадает с точкой зрения И. Н. Пятницкой (1994), которая отмечает, что «морфинная интоксикация и морфинный синдром – принципиально единые состояния повышенного тонуса всей вегетативной системы». Указанная точка зрения подтверждается клинической картиной абстинентного синдрома, характеризующейся описанными выше симптомами стимуляции и симпатической, и парасимпатической нервной системы.

Единой теории развития наркотической болезни и абстинентного синдрома нет. Клинические и экспериментальные исследования выявляют множество фрагментарно прослеживаемых различных биохимических, физиологических, гистологических изменений, происходящих в организме при хроническом приеме наркотических препаратов. Определено, что разные симптомы абстиненции возникают при участии различных образований и систем мозга (D.M. Crilly et al., 1981 и др.).

Развитие наркомании как болезни протекает во времени и имеет стадийный характер. Наркотик, попадая в организм, постепенно формирует у принимающего его субъекта состояние психической и физической зависимости. Наличие последнего феномена и является показателем сформировавшейся болезни. Но как психическая, так и физическая зависимость, являющиеся составными частями одного синдрома – синдрома зависимости, характеризуют наркоманию как болезнь. Патогенез же их един и является последовательным процессом изменения гомеостаза с последующим изменением поведенческих реакций от первого приема наркотика до хронически протекающей интоксикации при постоянном приеме.

Разрабатываемая в последние годы концепция патогенеза наркоманий построена на том, что точкой приложения наркотических веществ является «система удовольствия», или «система подкрепления», играющая большую роль в регуляции мотиваций и эмоционального состояния. Активация «системы удовольствия», вызывающая ощущения душевного комфорта и уравновешенности, объясняет формирование синдрома зависимости. (И.П. Анохина, Е.В. Борисова, 1999).

Условно-рефлекторный базис зависимости получил свое подтверждение и в эксперименте. Академик П.К. Анохин, исходя из экспериментальных данных, объяснял, что деятельность живых существ управляется прежде всего будущим результатом. Любому акту поведения предшествует образование в мозге комплекса возбужденных клеток, который включает в себе все существенные признаки предстоящих действий. Иначе говоря, в сознании строится модель цепи поступков, ведущих к цели. Она-то и направляет активность животного. Модель эта используется и как контрольный инструмент, как некий шаблон: время от времени к комплексу возбужденных клеток приходят сигналы, несущие сведения о том, как разворачиваются события. Если они не согласуются с запланированными, мозг, активизируясь, выдает необходимые для нужного результата корректирующие команды (цит. по: М. Васин, 1977). Становится ясно, что первые пробы наркотика, вызывая реакцию удовольствия, постепенно закрепляют условно-рефлекторную связь. Определенная обстановка, определенное действие, зрительные ощущения формируются в долговременной памяти и сохраняются там, пока в них не отпадет надобность.

Нейрофизиологические механизмы развития наркомании связаны с анатомическими структурами головного мозга, участвующими в «системе удовольствия», или «системе подкрепления», расположенной в стволе мозга и лимбической системе. «Система удовольствия» адаптирует организм к окружающей среде, формируя настроение, эмоциональное состояние, поведение человека. Отмечая, что в патогенезе развития наркомании как болезни задействованы анатомические структуры головного мозга, формирующие систему подкрепления, авторы указывают на активацию в них нейрохимического метаболизма.

Известно, что если в начале употребления наркотика он используется для получения удовольствия, то впоследствии человек принимает наркотик как лекарство от тяжелого душевного и физического дискомфорта. Человек, употребляющий наркотики, на определенной стадии заболевания теряет способность сохранять психический комфорт. Наркотик становится предпочтительным, и человек отказывается от выбора известных ему трезвых видов поведения для достижения удовлетворения.

Исследования, проводимые в эксперименте на животных, и наблюдения в клинике показали, что наркотические вещества резко изменяют нейромедиаторные взаимоотношения в ЦНС. Логично предположить, что биохимические реакции, происходящие первично в организме при приеме наркотиков, изменяя обмен веществ, состав жидких сред организма, вовлекают в процесс и вегетативную нервную систему. Нейрогуморальная афферентная импульсация поступает в высшие вегетативные центры подкорковых образований, где интегрируются процессы воздействия введенных наркотических веществ. Параллельно изменениям во внутренних органах, подверженных влиянию наркотиков, последние изменяют процессы, происходящие и в структурах головного мозга.

К анатомическим образованиям головного мозга, ответственным за развитие синдрома зависимости, относят структуры ретикулярной формации: голубое пятно – LC (Locus coeruleus) и черную субстанцию – SNg (Substantia nigra), вентральную область покрышки – VTA (Ventral Tegmental Area), кубовидное ядро – NAc (Nucleus Accumbens). Доказано, что эти структуры мозга связаны с системой положительного подкрепления, а непреодолимое желание употребить наркотик, возможно, зависит от изменения обмена дофамина в мезолимбической системе.

Ретикулярная формация, таламус, гипоталамо-гипофизарная система, лимбическая система, кора мозга, вегетативная нервная система вовлекаются в процесс формирования наркотической болезни. Вспомним некоторые характеристики этих образований, их взаимосвязь, что поможет яснее определить области комбинированного терапевтического воздействия при купировании абстинентного синдрома.

Ретикулярная формация ствола мозга (РФ) – структура внутри моста и ствола головного мозга. Она простирается от передних отделов зрительного бугра до нижних отделов продолговатого мозга (рис. 1, 2). Большинство ее нейронов неспецифические, реагируют на многие виды стимулов. Все сигналы по ретикулярной формации передаются в лимбическую систему и кору. На основании современных исследований роль ретикулярной формации представляется в следующем виде: все восходящие нервные пути, несущие в головной мозг специфические импульсы возбуждения – зрительные, слуховые, кожные и др., имеют боковые ответвления в ретикулярную формацию, состоящую из групп ганглиозных клеток и нервных волокон. Она под влиянием этих раздражений активируется и оказывает со своей стороны значительное воздействие на уровень возбудимости самых различных отделов ЦНС, вплоть до клеток коры больших полушарий. И если по классическим, хорошо известным нам путям,

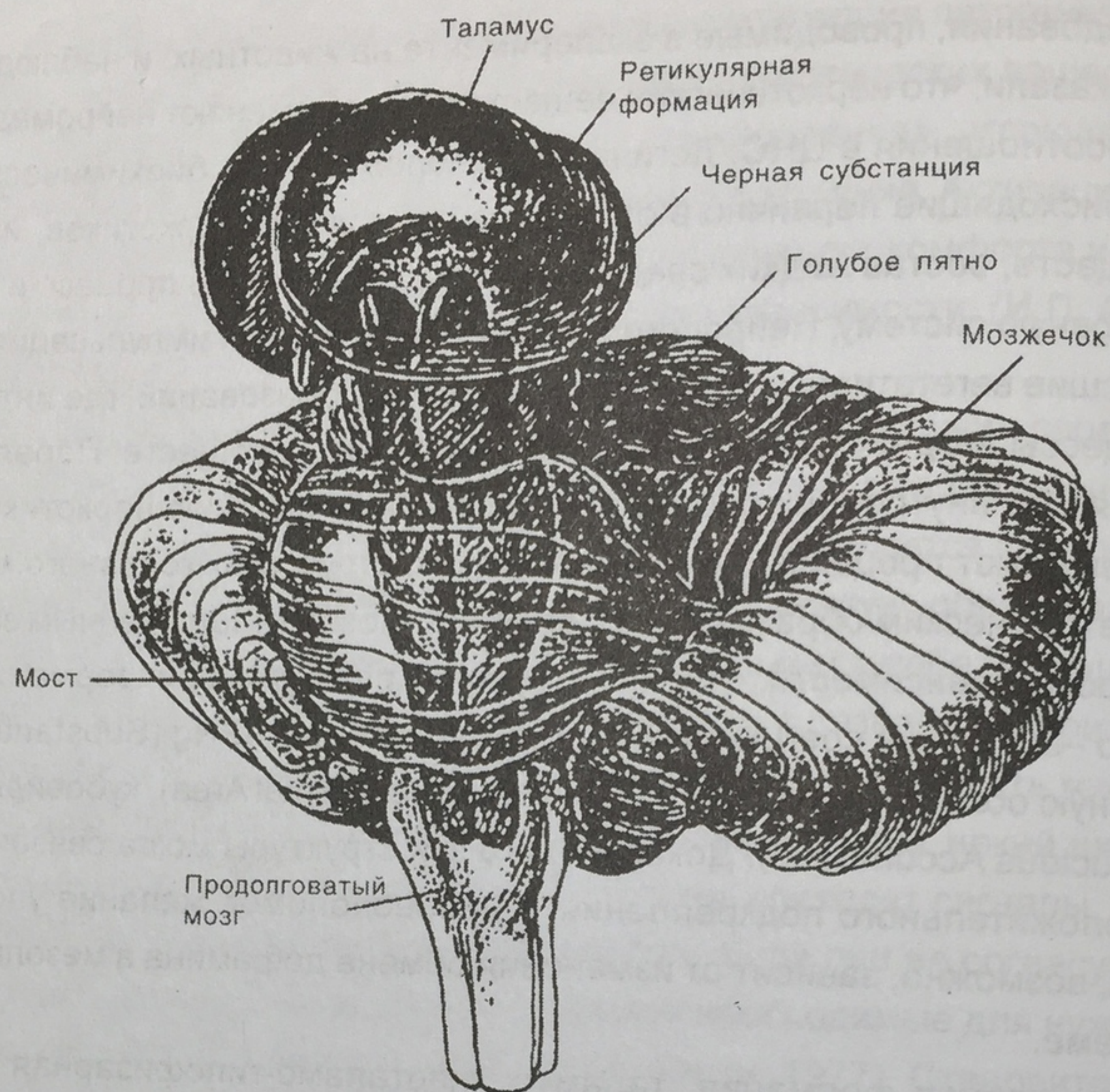


Рис. 1. Структуры ствола мозга, играющие роль в эмоциях. Дофаминовые волокна, идущие от черной субстанции, и норадреналовые волокна, идущие от голубого пятна, иннервируют весь передний мозг. Обе эти группы нейронов, а также некоторые другие представляют собой части ретикулярной активирующей системы (Ф. Блум с соавт., 1988).

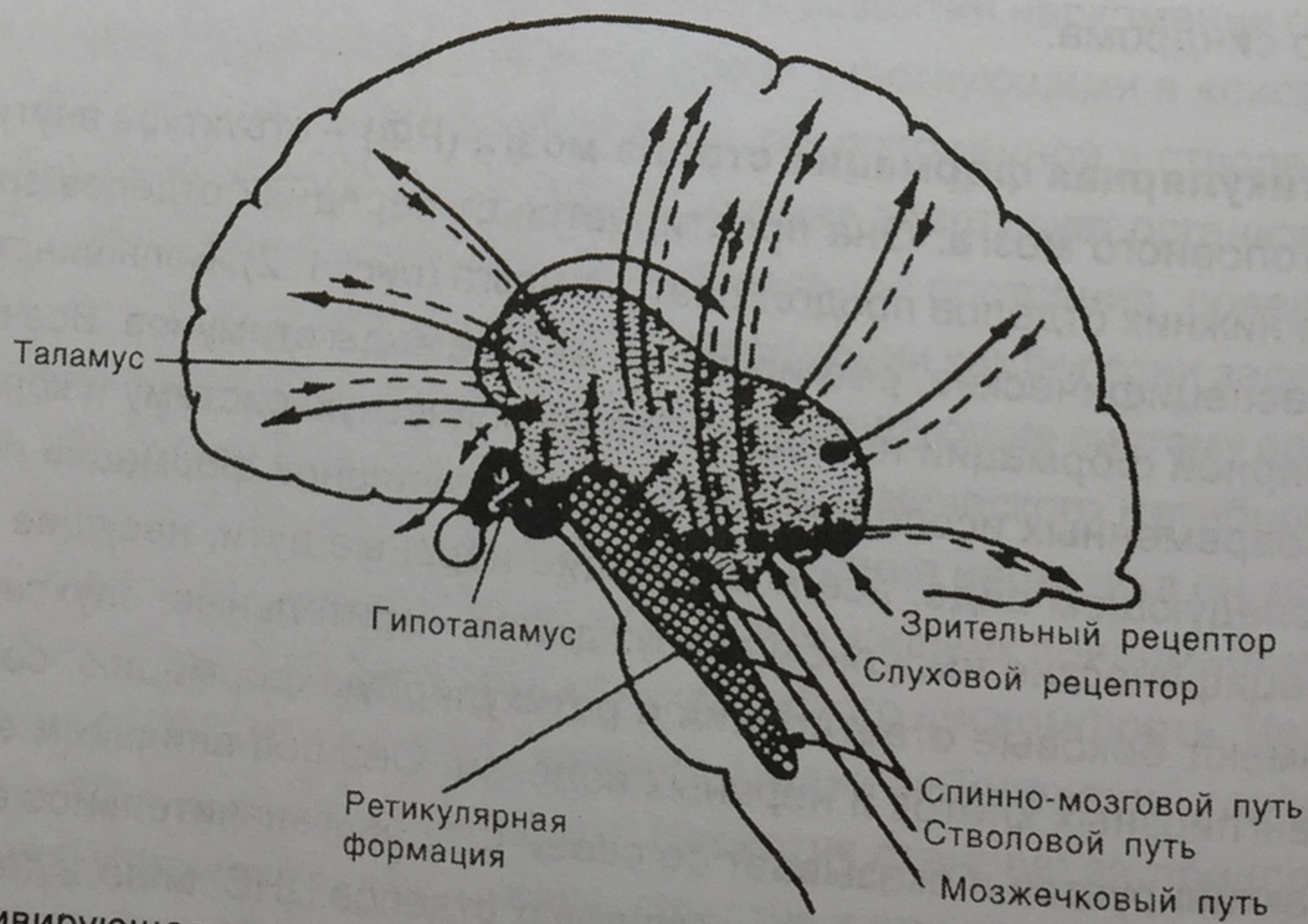


Рис. 2. Активирующая система мозга (В. В. Михеев, П. В. Мельничук, Нервные болезни, учебник, 1981).

в высшие отделы, в кору мозга приходят сигналы от органов чувств, то через РФ осуществляется «настройка» уровня их возбудимости, регуляция степени их активности. Можно образно, как это предлагает Э. А. Асратян (по: В. В. Михеев и др., 1981), кору головного мозга сравнить с экраном телевизора, и тогда мы скажем, что по классическим путям на кору подается изображение, а по волокнам РФ регулируются яркость и четкость изображения, степень освещения экрана. Изменение нейробиохимических реакций под влиянием наркотиков, конечно же, меняет характер этой регуляции.

Работа комплекса «ретикулярная формация – кора» изменяется, трансформируется роль ретикулярной формации в механизме сосредоточения внимания, в смене сна и бодрствования, которая отмечается многими авторами. Для осуществления этой саморегуляции кора мозга посылает информацию в РФ, то есть работает одна из «кольцевых связей», широко распространенных в функционировании систем организма. Любое сенсорное возбуждение повышает уровень активации РФ, и она способствует переводу внутренних потребностей организма в поведение (В. В. Михеев, П. В. Мельничук, 1981).

На рис. 3 мы схематично отобразили рефлекторно-кольцевой характер связей, который может дать представление о принципе сложнейшей автоматической саморегуляции организма. Из показанных на рисунке взаимоотношений становится ясно, что на изменение реакций функциональных систем организма влияют процессы восприятия наркотического вещества через органы чувств (слух, зрение, обоняние и др.), что может стать стартообразующим фактором условно-рефлекторных механизмов, подкрепляемых эффектом последствия поступающего в организм экзогенного опиата. Кроме того, внутривенное введение экзогенного опиата усиливает и усугубляет его непосредственное воздействие на внутренние органы и ткани.

Ссылаясь на работу L. Stein (1968), К. Прибрам в своей монографии «Языки мозга» (1975) при объяснении нейрехимии подкрепления пишет, что «механизм подкрепления содержит систему адренергических синапсов, которые в высшей степени чувствительны к фармакологическим действиям. Усиление норадренергической передачи в этих синаптических аппаратах вызывает эффекты облегчения в поведении, ослабление ее – подавляет поведение». Расположены эти синапсы в *медиальном переднемозговом пучке* (Fuxe, 1965; Hillarp, Fuxe and Dahlström, 1966). Тела клеток этих нейронов находятся в мезэнцефальных отделах мозга – VTA и Substantia nigra. Волокна их составляют медиальный переднемозговой пучок и оканчиваются в адренергических синапсах лимбической системы и лобных долях коры. Наличие этого пучка описано также Геллером, Сайденом и Муром (1966), Л. С. Фридманом с соавт. (1998), А. Лешнером (1996, 1998).

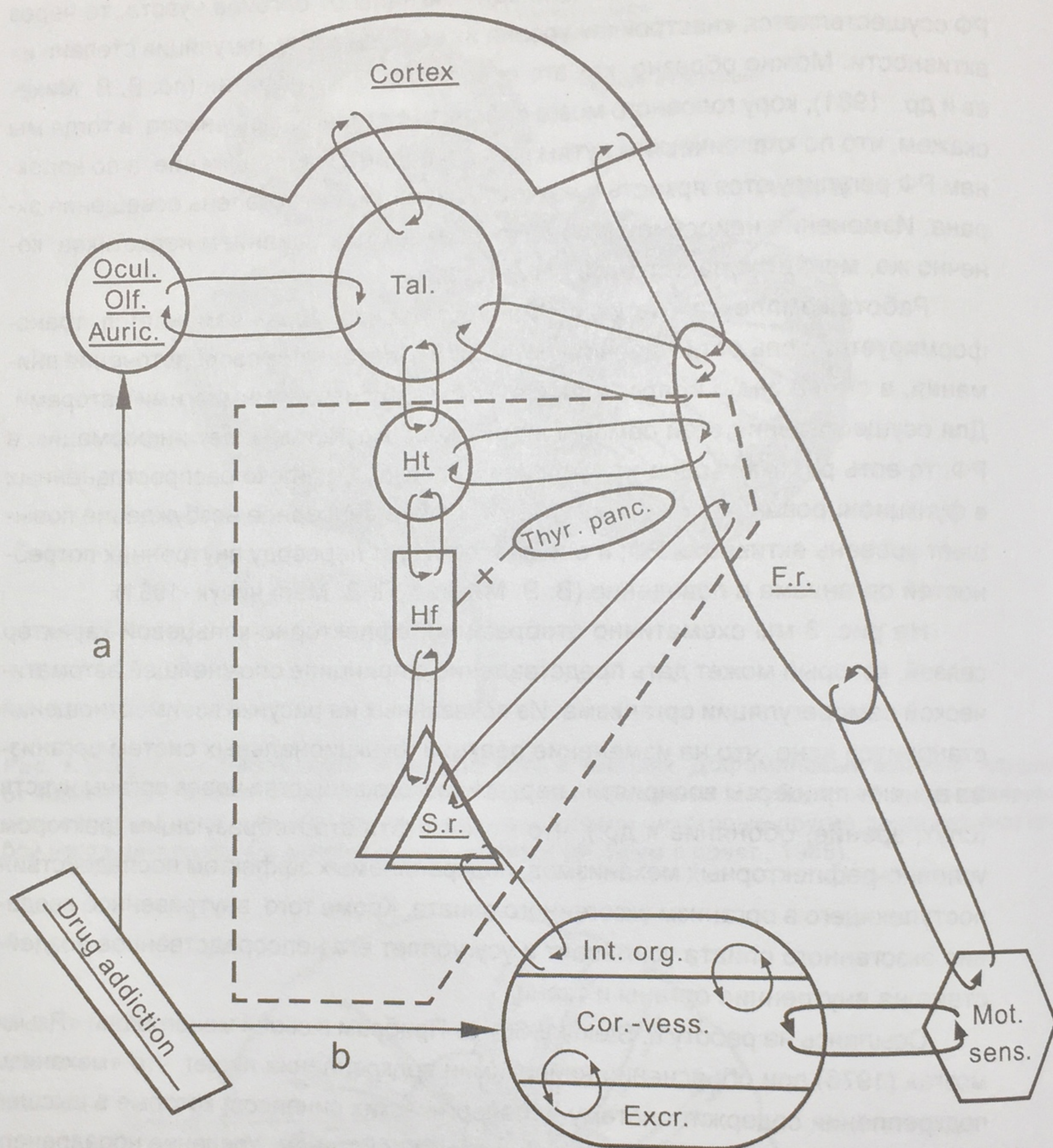


Рис. 3. Рефлекторно-кольцевой характер связей при ауторегуляции функций организма. Cortex – кора головного мозга; Tal. – таламус; Ht – гипоталамус; Hf – гипофиз; S.r. – надпочечник; Thy., panc. – щитовидная и поджелудочная железы; F.r. – ретикулярная формация; Mot. – моторно-двигательный аппарат; Sens. – тактильная чувствительность; Cor.-vess. – сердечно-сосудистая система; Excr. – выделительная система; Int. org. – внутренние органы; Ocul. – зрение; Olf. – обоняние; Auric. – слух; а – восприятие наркотика органами чувств и выработка условно-рефлекторных реакций; б – наличие наркотика в кровеносном русле и его биохимическое воздействие на организм.

Общий механизм действия наркотических препаратов, по данным указанных авторов, состоит в том, чтобы вызвать выделение дофамина, содержащегося в этой «дорожке мезолимбического вознаграждения» (Г. В. Морозов, Н. Н. Боголепов, 1984; А. Лешнер, 1999 и др.). S. M. Stahl (2000) выделяет мезолимбический, мезокортикальный, нигростриальный и туберо-инфундибулярный дофаминовые пути, каждый из которых связан с дофаминовой системой и обладает своими функциями (рис. 4).

Мезолимбический дофаминовый путь начинается в телах дофаминовых клеток в VTA ствола мозга и заканчивается в NAc. Этот путь играет важную роль в эмоциональном поведении. При нарушении его функционирования развиваются бред, слуховые галлюцинации, нарушение мышления. Гиперактивность мезолимбических дофаминовых нейронов может играть роль в появлении агрессивности при абстинентном синдроме.

Мезокортикальный дофаминовый путь. Его клетки находятся в VTA ствола мозга рядом с телами клеток дофаминовых нейронов мезолимбического дофаминового пути. Однако этот путь идет в область коры мозга, особенно в ее лимбический отдел. Аксоны этого пути играют роль в проявлении когнитивных симптомов и негативного поведенческого спектра.

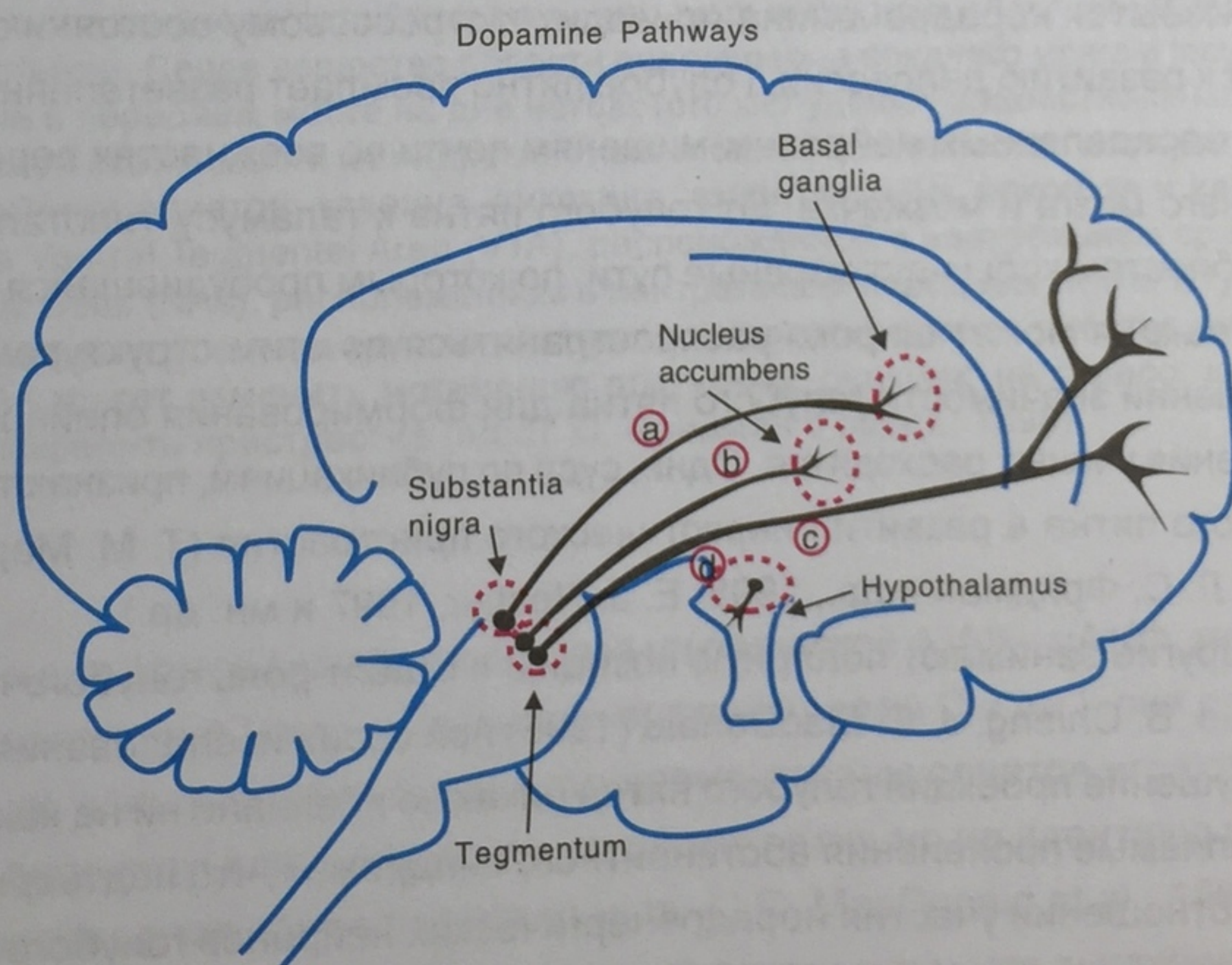


Рис. 4. Дофаминовые пути головного мозга. а) нигростриальный, б) мезолимбический, с) мезокортикальный, д) туберо-инфундибулярный (S.M. Stahl, 2000). Объяснение в тексте.

Нигростриальный дофаминовый путь начинается в дофаминергических телах клеток Substantia nigra ствола мозга и заканчивается в базальном ганглии полосатого тела (Striatum). Полосатое тело получает все виды сенсорной информации и сведения о состоянии активности двигательной системы почти ото всех областей коры мозга, а от таламических ядер – «сырую» сенсорную информацию до поступления ее в кору. И через дивергентные связи – от Substantia nigra, которая с помощью дофамина оказывает влияние на двигательную систему. Нигростриальный дофаминовый путь – часть экстрапирамидной нервной системы, контролирует двигательную активность. Недостаток дофамина в этом пути приводит к нарушению движений (их замедлению или отсутствию). Гиперактивность дофамина в этом пути ведет к двигательной гиперактивности.

Туберо-инфундибулярный дофаминовый путь начинается в гипоталамусе и идет к передней части гипофиза. Влияние его направлено на уровень секреции пролактина, и нарушения продукции дофамина ведут к гормональным нарушениям.

Важную роль в процессе развития пристрастия многие авторы отводят **голубому пятну** – особому отделу ретикулярной формации – скоплению нейронов, отростки которых образуют широко ветвящиеся сети с одним выходом, использующие в качестве медиатора норадреналин, запускающий эмоциональную реакцию (рис. 5). Поэтому, как полагают, оно имеет отношение к пробуждению эмоций. Избыток норадреналина приводит к стрессовому состоянию, недостаток ведет к развитию депрессии. Голубое пятно посылает разветвленную сеть аксонов к определенным нейронам-мишеням почти во всех частях переднего мозга, среднего мозга и мозжечка. От голубого пятна к таламусу, гипоталамусу и многим областям коры идут нервные пути, по которым пробудившаяся эмоциональная реакция может широко распространяться по этим структурам мозга. Но в отношении значимости голубого пятна для формирования опиной зависимости мнения ученых расходятся. Одни, судя по публикациям, признают важную роль голубого пятна в развитии наркотического пристрастия (Т. М. Марютина и др., 1997; Л. С. Фридман и др., 1998; E. J. Nestler, 1997 и мн. др.).

Другие занимают полярную позицию и ставят роль голубого пятна под сомнение. В. Chieng, J. C. MacDonald (1995) при своих исследованиях нашли, что «разрушение проекций голубого пятна никак не повлияло ни на какие налоксон-подавляемые проявления абстинентного синдрома», что подтверждает сомнение в отношении участия норадренергических нейронов голубого пятна в формировании его проявлений. В 1997 г. австралийские ученые еще раз обратили внимание на противоречивость имеющихся экспериментальных данных о вовлечении этой структуры в развитие абстиненции. Признавая данные биохими-

Передняя
лобовая

Кубовидное
(nucleus accumbens)

Рис. 5. Анатомия пристрастия. Изучение анатомически дискретных областей среднего мозга, locus coeruleus, показывает, что эти области содержат одни и те же нейротрансмиттерные вещества. Они расположены в переднем роге, в области физической зависимости, влияющие свойства опиоидов отражаются на Ventral Tegmental Nucleus Accumbens (Nucleus Accumbens). Этот путь VTA – NAc может активировать и закрепить

ческих механизмов внутриклеточной основной роль морфологический проводник Главными клетками являются нервными

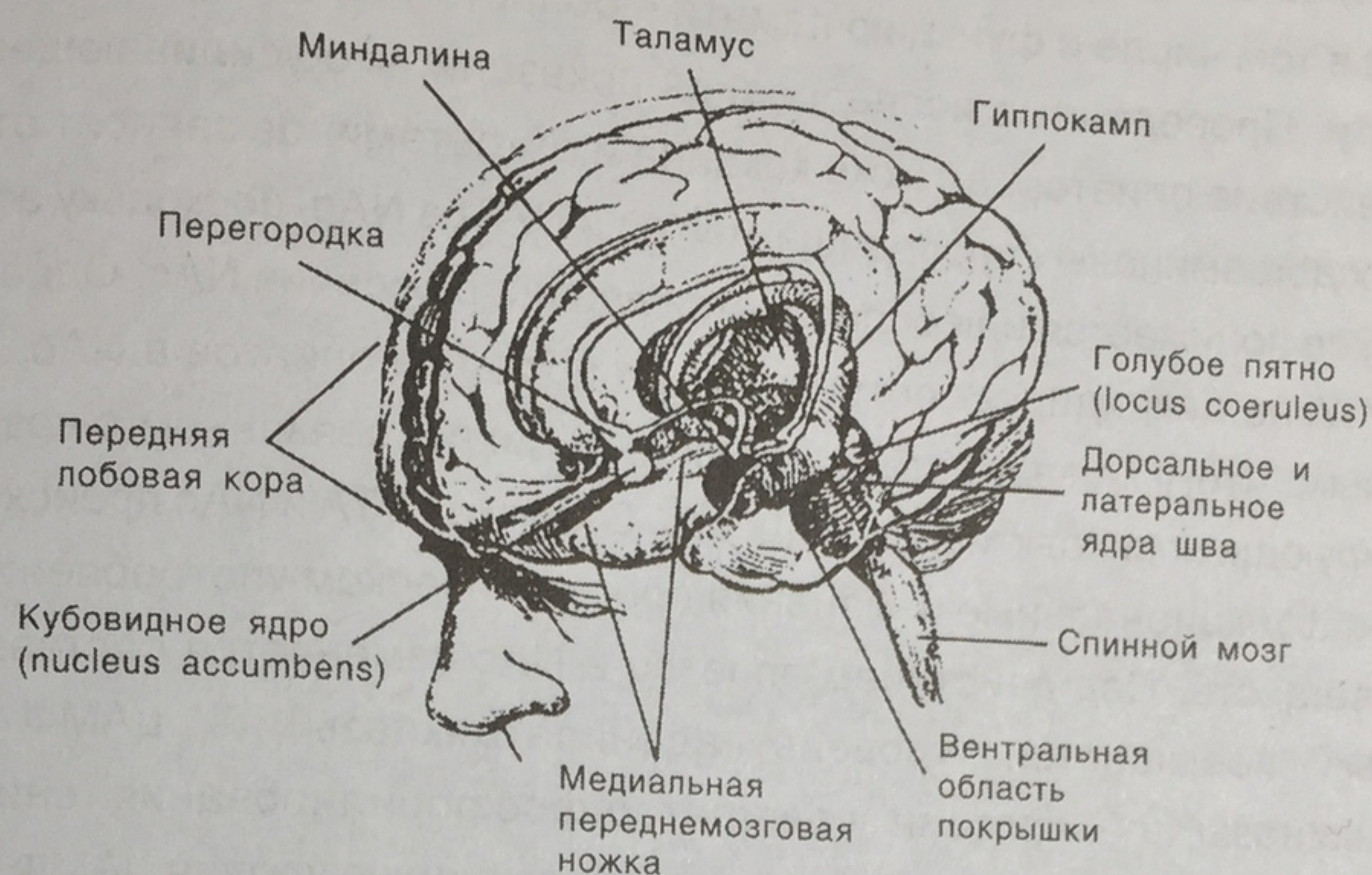


Рис. 5. Анатомия пристрастия (аддикции). Хотя психотропные препараты оказывают системное действие, изучение нейрональных процессов пристрастия сосредоточено на нескольких анатомически дискретных областях мозга, а именно: на сером веществе области водопровода среднего мозга, locus coeruleus и мезолимбической дофаминовой системе. Есть основания полагать, что эти области играют важную роль в процессе развития пристрастия, однако не доказано, что они одинаково задействованы при любых формах злоупотребления наркотическими веществами. Серое вещество области водопровода среднего мозга и locus coeruleus, расположенные в переднем мосте на дне четвертого желудочка, задействованы в формировании физической зависимости и синдрома отмены опиатов. Напротив, положительные усиливающие свойства опиатов, кокаина, никотина, амфетаминов, алкоголя и каннабиоидов отражаются на Ventral Tegmental Area (VTA), расположенной в вентральном среднем мозге, и Nucleus Accumbens (NAc), расположенном в вентральном переднем мозге. Эту сеть нейронов часто называют «порочным кругом». Активация наркотическим веществом проводящего пути VTA – NAc может изменить мотивацию поступков, реакцию на стресс, двигательную активность и закрепить пристрастие (по: Л. С. Фридман с соавт., 1998).

ческих механизмов (усиление синтеза циклической АМФ – цАМФ, мобилизацию внутриклеточного Ca^{++} , активацию протеинкиназы С и др.), они полагают, что основную роль в формировании синдрома отмены опиатов играют структуры, морфологически примыкающие к голубому пятну, но не идентичные ему – околоводопроводное серое вещество и др. (J.C. MacDonald et al., 1997).

Главными координаторами функций других зон мозга выступают вентральная область покрышки (VTA) и кубовидное ядро (NAc), которые имеют и **холинергические, и адренергические элементы** нейромедиаторных систем. Актив-

вируя эти зоны головного мозга, наркотики изменяют функции других систем, изменяя в том числе и функцию памяти – область условно-рефлекторной деятельности. Проведенные исследования показали, что усиливающее функцию мозга действие опиатов, а также кокаина и амфетаминов зависит от мезолимбических дофаминовых проводящих путей из VTA в НАс, поскольку эффект этих наркотиков понижается или ослабляется при повреждении НАс. Однако повреждение VTA не ликвидирует потребности в доставке опиатов в НАс, доказывая тем самым, что VTA задействована лишь в цикле, связанном с воздействием стимулирующих психоактивных веществ. В клетках VTA и НАс происходят структурные и функциональные изменения при хроническом употреблении наркотических веществ. Под действием опиатов в НАс изменяется состояние цАМФ-системы: повышается уровень аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы, а G-протеин – регулятор фосфорилирования, снижает свою активность, что приводит к дальнейшему повышению уровня цАМФ. Напротив, в клетках VTA не происходит изменения продукции цАМФ в ответ на хроническое употребление наркотических веществ. Вместо этого кокаин, опиаты и алкоголь вызывают снижение содержания нейрофиламентных белков. Циклическая АМФ – посредник действия гормонов, содержится в тканях в большей концентрации, чем АТФ и АМФ. Она активирует протеинкиназу, осуществляющую фосфорилирование киназы, фосфорилазы и других белков. Кроме того, цАМФ увеличивает синтез мРНК, то есть влияет на синтез белка, на проницаемость клеточных мембран, усиливает выход K^+ из клетки. Образуется цАМФ из АТФ при посредстве аденилатциклазы (П. Д. Горизонтов, 1981).

Остановившись на патогенезе абстинентного синдрома, И. П. Анохина и Е. В. Борисова (1999) также отмечают, что фокусом нейробиологических механизмов положительного подкрепления являются мезокортиколимбическая дофаминовая система и ее связь с базальной частью переднего мозга (R. A. Wise, D. C. Hoffman, 1992; G. F. Koob et al., 1992; E. J. Nestler, 1997). Воздействие наркотиков приводит к интенсивному выбросу катехоламинов (КХА) из депо, а следовательно, к значительно более сильной активации системы подкрепления. Такое возбуждение нередко сопровождается положительно окрашенными, эмоциональными переживаниями. Свободные КХА подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Повторные приемы наркотиков приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточно выраженным возбуждением системы подкрепления при поступлении «нормального импульса». Психофизически у человека это выражается снижением настроения, ощущением вялости, слабости, переживанием скуки, эмоциональным дискомфортом. Прием наркотика на таком фоне вновь вызывает до-

полнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением и т.д. Однако свободные КХА вновь быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему уменьшению их содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и соответственно к стремлению вновь использовать наркотик. Данный порочный круг, по мнению исследователей, лежит в основе формирования психической зависимости от наркотических препаратов.

При хроническом употреблении наркотиков может развиваться дефицит нейромедиаторов, сам по себе угрожающий жизнедеятельности организма. Компенсируется это явление усиленным синтезом катехоламинов и подавлением активности ферментов их метаболизма (МАО и дофамин- β -гидроксилазы), контролирующих превращение дофамина в норадреналин. Таким образом, очередное введение наркотика приводит к выбросу КХА и быстрому их разрушению, сочетающемуся с усиленным синтезом нейромедиаторов. Формируется быстрый кругооборот КХА. При прекращении приема наркотика, то есть при развитии абстинентного синдрома, высвобождения КХА из депо не происходит, но сохраняется их усиленный синтез. Вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (в основном в мозге) накапливается дофамин. Это показывает вклад дофамина в развитие клинических признаков абстинентного синдрома.

Уровень дофамина в крови четко коррелирует с клинической картиной абстиненции. Повышение его концентрации в крови вызывает картину тяжелого абстинентного синдрома (Н. Н. Иванец, 1995; И. П. Анохина, Е. В. Борисова, 1999 и др.).

Рассматриваемая в последние годы концепция дофаминергической природы основных систем мозгового подкрепления (А. А. Лебедев, П. Д. Шабанов, 1992; П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, 1994; П. Д. Шабанов с соавт., 1999, 2000 и др.) связывается с патогенетическими механизмами развития наркомании, являющимися причиной зависимости от наркотика. Развитие зависимости связывается с его эйфоризирующим действием на психику. Причина этому – изменения в клеточных механизмах нейронов эмоционального центра под воздействием наркотика. Каждый нейрон имеет огромное количество рецепторных образований, часть из которых являются опиоидными рецепторами. В норме некоторое количество опиоидных рецепторов постоянно связано с эндогенными опиоидами. Если учесть, что опиоидный рецептор, как правило, входит в состав постсинаптической мембраны какого-либо синаптического образования и благодаря этому участвует в регуляции данной синаптической связи,

можно понять, что таким образом он влияет на возможность нейрона получать информацию. Если большинство или значительная часть опиоидных рецепторов связана эндогенными опиоидами (опиоидными нейропептидами), то может возникнуть ситуация, при которой деятельность нейрона изменяется, и он, равно как и его соседи по ансамблю нейронов, становится неспособным выполнять свою основную функцию – генерировать возбуждение, которое в конечном итоге воспринимается организмом как отрицательная эмоция.

В балансе положительных и отрицательных эмоциональных центров маятник эмоционального состояния при воздействии опиоидов смещается в сторону положительных эмоций, и организм испытывает чувство эйфории или других приятных ощущений. Однако в силу недостаточной продукции или усиленного разрушения эндогенных опиоидов соответствующими ферментными системами число заблокированных (связанных) опиоидных рецепторов может резко уменьшиться. В результате возникает возбуждение ансамбля нейронов, входящих в состав стоп-зоны головного мозга (центры отрицательных эмоций). Смещается эмоциональный баланс, и отрицательные эмоции начинают превалировать. Появление в этот момент внешнего фактора, несущего негативную информацию для организма, может многократно усилить отрицательную эмоцию. У человека с сильным типом высшей нервной деятельности это состояние вызовет стремление к борьбе, преодолению внешних трудностей. Слабый тип высшей нервной деятельности трансформирует негативные эмоциональные состояния по-своему, в том числе и за счет потребления веществ, являющихся агонистами опиоидных нейропептидов. В силу их высокой концентрации во внутренней среде организма они чрезвычайно быстро блокируют опиоидные рецепторы и возвращают человеку положительное эмоциональное состояние.

Общепризнанность внутрисистемной саморегуляции каждого нейрона эмоционального центра делает опасным подобное раскачивание эмоционального маятника, поскольку любое изменение нормоамплитуды приводит к адаптивным изменениям в эмоциональном центре. А с учетом токсического характера агента, индуцирующего такие изменения, становятся понятными печальные последствия, реализуемые психической и физической зависимостью для поддержания патологически измененного гомеостаза. В действительности каждое новое введение в организм экзогенных заменителей органопродуцируемых опиоидных нейропептидов приводит к тому, что нейрон (а точнее, ансамбль нейронов), находясь под контролем экзогенных опиатов, начинает адаптироваться к их воздействию и стремится возобновить свою новую функцию, но на новом уровне регуляции. Предположительно (Д. П. Билибин, В. Е. Дворников, 1991), эта адаптация осуществляется за счет увеличения количества опиоидных рецепторов. И тогда

вновь возникает ситуация, при которой значительная часть опиоидных рецепторов остается свободной, не связанной как эндогенными, так и экзогенными опиатами. Следует добавить, что по закону обратной связи длительное присутствие в организме заменителей эндогенных опиоидов снижает синтез последних, а дезактивирующие ферментные системы, наоборот, активируются из-за необходимости утилизации поступающего в организм экзогенного опиоида, активность которого в тысячи раз выше эндогенного, органопродуцируемого.

В результате возникают два новых патофизиологических процесса: при снижении уровня органопродуцируемых опиоидов создается их дефицит, а гиперактивация дезактивирующих систем доводит этот дефицит до метаболического коллапса. «Голод» клетки, а с учетом интегрированности естественных систем – «опиоидный голод» организма, становится непереносимым, urgently требующим опиоидной «сатурации». Сказанное объясняет органный обусловленность компульсивного влечения у наркозависимых, обострение клиники абстиненции и непреложность нарастания толерантности к экзогенному опиоиду, то есть к наркотическому средству. Наркоман должен увеличивать дозу наркотического вещества, при этом промежутки между его приемами сокращаются. Сначала медленно, а затем все быстрее развивается патологический процесс, пока функциональные изменения не перейдут в органические. Так формируется вначале психическая, а затем и физическая зависимость от наркотика.

Аналогичным образом развиваются процессы адаптации к наркотикам нейронов эмоционально-позитивных центров (старт-зон). Разница заключается только в том, что контакт опиоидных нейропептидов или экзогенных опиатов с опиоидными рецепторами вызывает повышенную возбудимость нейронов и тем самым обеспечивает генерацию положительных эмоциональных состояний. Адаптация же ансамбля нейронов к экзогенным опиатам осуществляется за счет уменьшения числа опиоидных рецепторов (П. Д. Шабанов, О. Ю. Штакельберг, 2001). Отметив, что ведущую роль в развитии данной патологии играют опиоидная и катехоламинергическая нейромедиаторные системы мозга, авторы делают ссылку на то, что формирование мотивации получения награды зависит от множества ансамблей нейронов, связанных между собой сложными нейрональными цепями, и запуск нейрональной реакции положительного подкрепления может осуществляться несколькими путями.

Рассматривая патогенез наркомании на клеточном уровне, И. П. Анохина, Е. В. Борисова (1999) и др. отмечают, что норадренергическая и дофаминная системы через соответствующие рецепторы воздействуют на аденилатциклазу, которая стимулирует образование циклической АМФ. Однократное использование наркотика тормозит аденилатциклазную активность, снижая уровень

цАМФ. Однако это имеет временный характер, так как клетка синтезирует дополнительные порции фермента. Увеличение концентрации аденилатциклазы требует более высокой концентрации наркотика для достижения ингибиторного эффекта. Это соответствует состоянию привыкания человека к наркотику и повышению толерантности.

При хроническом использовании наркотика аденилатциклазная система активируется и повышается уровень цАМФ. Из-за множественности действия аденилатциклазы на клеточный метаболизм ее избыток сдвигает метаболический баланс, происходит нарушение деятельности нейронов, когда для нормального функционирования клеткам требуются новые порции веществ, обладающих наркотической активностью. Так достигается состояние зависимости от наркотика у отдельной нервной клетки.

Повторяющиеся воздействия наркотического вещества на нейроны головного мозга изменяют концентрацию целого ряда вторичных мессенджеров, связанных так или иначе с аденилатциклазной активностью. Изменения затрагивают внутриклеточные генетические механизмы, что позволяет рассматривать регуляцию системы цАМФ как один из ключевых моментов развития опийной зависимости, толерантности и абстинентного синдрома.

Ряд авторов рассматривают патогенез абстинентного синдрома с позиций участия серотониновой системы. А. Г. Софронов (1999) приводит мнение D. Le-Marquand (1994) о том, что функционирование подкрепляющих дофаминергических механизмов опосредуется системой серотонина, и делает вывод, что медиаторные системы, будучи специализированными на выполнении автономных специфических функций, объединены сложными взаимоотношениями и общий принцип «физиологического равновесия» между системами остается неизменным. Межмедиаторные взаимоотношения при этом обеспечивают гомеостатическую регуляцию в организме.

Описана последовательность механизмов «каскада удовлетворенности», в развитии которого принимают участие серотониновые системы. Серотонин в гипоталамусе непрямым способом активирует опиоидные рецепторы и вызывает высвобождение энкефалинов в VTA. Энкефалины ингибируют выделение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая синтезируется в Substantia nigra. ГАМК, действуя на ГАМК-ергические рецепторы типа B, ингибирует и контролирует высвобождение дофамина (ДА) в VTA. Дофамин через миндалину поступает в гиппокамп к нейронам CA1 кластера и стимулирует D2 рецепторы. Активность серотонинергических и дофаминергических систем обеспечивает седативное удовлетворение с развитием ощущения «неги». Норадреналин (НА), выделяясь в Locus coeruleus, по терминалям поступает в клеточный кластер

Сах гиппокампа. Выделение НА в гиппокамп стимулируется ГАМК-рецепторами типа А. Активность норадренергических систем обеспечивает стимуляторное удовлетворение с развитием эйфории и «куража».

Для понимания механизмов изменений психической деятельности и поведения под влиянием интоксикации наркотиком особое значение имеет анализ межнейрональных связей (Б. В. Втюрин, В. П. Туманов, 1971; Б. Р. Нанейшвили с соавт., 1975; А. А. Манина, 1976; Г. В. Морозов, Н. Н. Боголепов, 1984 и др.).

Действие наркотиков на нервную систему на уровне межнейрональных связей попытался объяснить А. Я. Данилевский еще в 1865–1866 гг. В 1939–1940 гг. Б. И. Лаврентьев запечатлел на киноплёнке характер изменений синаптического аппарата и протоплазмы всей нервной клетки под воздействием на нее химических раздражителей. Было установлено, что под влиянием химических раздражителей происходит набухание синапсов и их отслойка. Но если раздражитель устраняется, синапсы вновь принимают свое нормальное структурное выражение. Многочисленные исследования влияния хронического приема наркотиков на процессы, происходящие в организме (во внутренних органах и нервной системе), показали, что в результате длительного приема наркотика у больного наркоманией резко изменяются нейромедиаторные реакции и взаимодействие нейромедиаторных систем (А. В. Вальдман, 1972; Г. В. Морозов, Н. Н. Боголепов, 1984; И. Н. Пятницкая, 1975, 1994; А. Лешнер, 1996, 1999; J. D. Mathews et al., 1973; D. L. Cheney et al., 1974 и др.). Интегрированная нейромедиаторная система реализует наркотический эффект и является сущностью наркотической зависимости, имеющей поэтапный фазовый процесс развития, «при этом массивное воздействие наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга, ...изменение деятельности одной из них неизбежно ведет к расстройству других» (И. Н. Пятницкая, 1975, 1994; В. В. Рожанец, 1988).

Согласно гипотезе V. P. Dole (1970), в основе действия наркотических средств лежит изменение передачи нервных импульсов в синапсах. Было показано, что большинство меченых радиоактивным изотопом наркотических веществ обнаруживается во фракции синапсом (Г. Морозов, 1984; D. H. Clouet, N. Williams, 1971), в пресинаптических отростках (D. N. Clouet, N. Williams, 1973) и синаптических мембранах (S. J. Mule, G. A. Hasella, D. H. Clouet, 1972). Часть меченого морфина связана с мембранами, а часть находится в цитоплазме пресинаптического отростка, то есть морфин прямо воздействует на синапсы. Основные формы изменения синапсов при хронической морфинной интоксикации отражены на рис. 6, где представлена группа деструктивных изменений, которые складываются из уменьшения количества пузырьков и появления в преси-

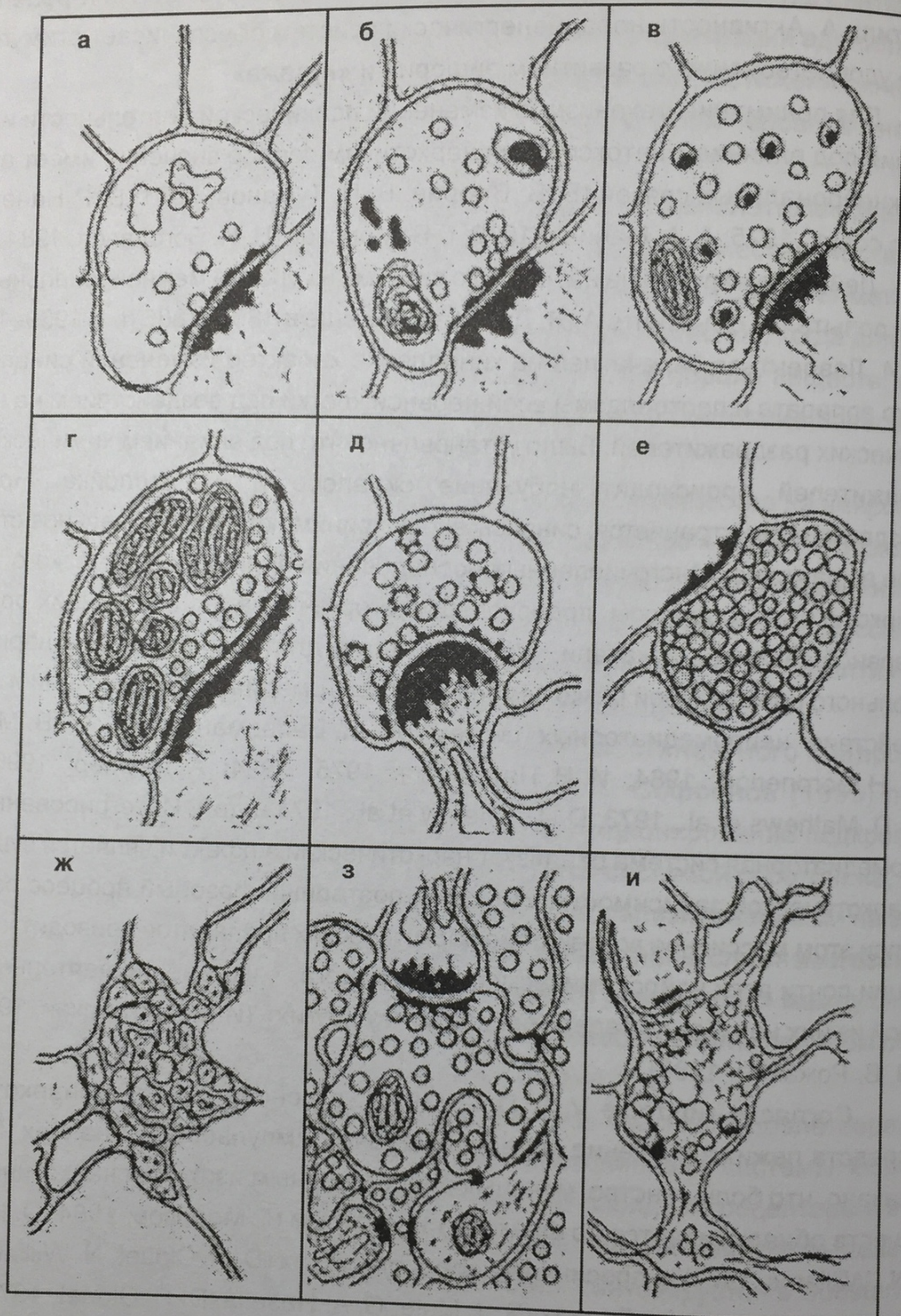


Рис. 6. Схематическое изображение основных форм изменений синапсов при морфинной интоксикации (по: Г.В. Морозов, Н.Н. Боголепов, 1984). Объяснение в тексте.

наптическом отростке многочисленных вакуолей и мембранных включений (а), миелиноподобных тел (б), лизосом (б), крупных гранул с осмиофильным центром, деформированных синаптических пузырьков (в). Приведена группа изменений, связанных с повышенной активностью пресинаптических окончаний: резкое увеличение количества митохондрий в пресинаптическом отростке (г), появление множества пузырьков (д), переполнение пресинаптического отростка синаптическими пузырьками (е). Активация определенных систем нейронов приводит к новообразованию синапсов, что можно выявить на фоне роста мелких множественных ветвей аксонов (ж), что в свою очередь ведет к реорганизации цитоархитектоники, появлению синаптических полей с увеличением количества аксо-аксональных контактов (з). Кроме того, наблюдается рост аксонов с формированием колб роста и образованием новых синапсов (и).

В то же время какая-то часть межнейрональных сетей остается, по видимому, без изменений или эти изменения незаметны при электронно-микроскопическом исследовании и укладываются в рамки вариабельности ультраструктуры синапсов. Пока трудно с уверенностью сказать, какие системы синапсов страдают при морфинной интоксикации. Однако электронно-микроскопические данные четко показывают, что хроническое введение морфина вызывает реорганизацию по крайней мере некоторых систем мозга, с одной стороны, изменяя афферентный синтез вследствие повреждения дендритов и деструкции части синапсов, а с другой – стимулируя образование новых межнейрональных контактов (Г. В. Морозов, Н. Н. Боголепов, 1984).

Вышеизложенное демонстрирует, что нарушение нейромедиаторных взаимоотношений в структурах мозга приводит к различным атипичным реакциям организма, как центральным, так и периферическим. Отмена наркотика, необходимого для жизни больного наркоманией в состоянии «нормы психобиохимической патологии», приводит к развитию соматовегетативных и психопатологических проявлений. Изменяются гормональные процессы, ментальные функции – мышление, память, поведенческие реакции. Недооценивать изложенное в отношении изменений катехоламиновой рецепции нельзя, тем более что доказан факт улучшения клинического состояния больного в корреляции с уменьшением синтеза дофамина (Н. Н. Иванец, 1995).

Открытие в 1975 г. (Х. Костерлиц, Р. Хьюз) нового класса нейромедиаторов, обладающих опиоидной активностью, названных опиоидными нейропептидами, послужило толчком к проведению научных исследований в определении влияния этих веществ на развитие опийной наркомании. Было выявлено изменение функциональной активности опиоидных рецепторов при употреблении опиатов (Л. Ф. Панченко, О. С. Брусов, 1984; И. П. Анохина, 1985 и др).

Эндорфины, энкефалины были обнаружены в различных структурах головного мозга. Наибольшее количество нейронов, продуцирующих эндорфины, найдено в гипоталамусе. Аксоны этих нейронов распределяются внутри гипоталамуса или направляются к перегородке и миндалевидному ядру. Некоторые из них идут в ствол мозга к голубому пятну и ядрам шва. Энкефалины распространены более широко и обнаруживаются как в центральной, так и в периферической нервной системе, в вегетативной нервной системе. Исследователи выявили эйфоризирующее действие нейропептидов у экспериментальных животных при внутривенном или внутримозговом введении. Позднее обнаружено их влияние на формирование мотиваций и памяти, регуляцию эндокринных функций головного мозга, регуляцию висцеральных рефлексов, воздействие на ноцицептивную регуляцию и др.

Опиоидным нейропептидам организма отводится важная роль соблюдения баланса между системами наказания и удовольствия. Нормальный уровень эндогенных опиоидов обеспечивает приподнятость настроения, оптимизм. Снижение их продукции влечет снижение общего настроения и даже депрессию. В пределах нормы такие колебания переносятся безболезненно и не имеют патологических последствий. При абсолютном недостатке эндогенных опиоидов восполнение их экзогенным агонистом (наркотик, алкоголь) может стать причиной наркотизации, так как экзогенный агонист в сотни, тысячи раз превышает объем естественной продукции нейропептидов и обладает мощным эйфоризирующим действием. Субъективно человек запоминает приятные эмоциональные взлеты, не отдавая отчета, что изменение психофизиологического состояния цепко вписывается в систему эмоциональных центров. В этом случае возможно замыкание цепи патогенетических механизмов наркомании.

Говорить о патогенезе развития наркомании невозможно без краткого анализа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, резко реагирующей на внешние физические, химические, а также эмоциональные воздействия на организм, вызывающие стресс-ответную реакцию.

Гипоталамо-гипофизарная система (рис. 7, 8). При стресс-реакциях, в том числе и химических, раздражитель, действуя через ЦНС, активирует гипоталамус, который в свою очередь стимулирует гипофиз, являющийся сложнейшей фабрикой гормонов. Гипоталамус осуществляет регуляцию безусловно-рефлекторной нервно-вегетативной деятельности (вегетативно-висцеральных, эндокринных и метаболических функций).

В передней доле гипофиза выделяется в большом количестве адренокортикотропный гормон (АКТГ). Через воздействие на гипоталамус секреция АКТГ

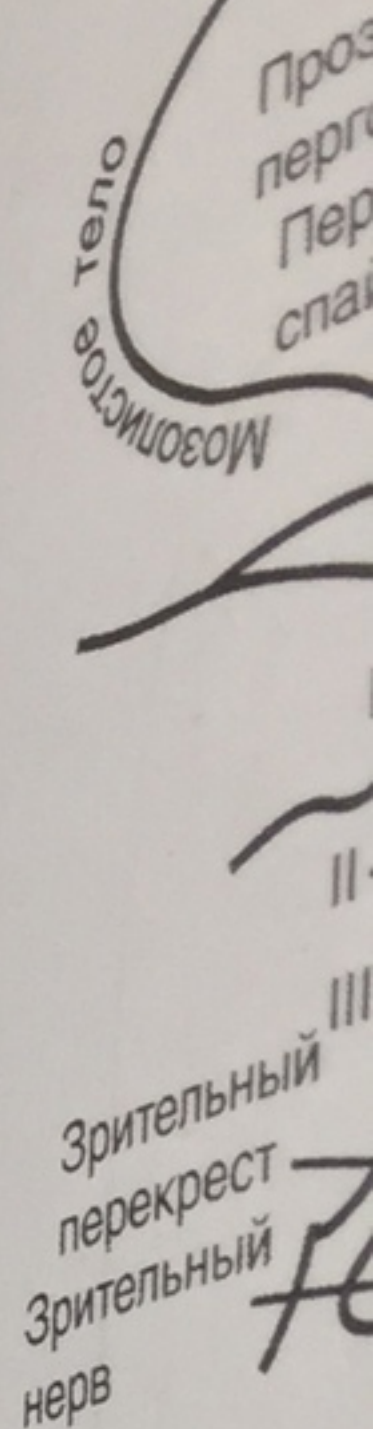


Рис. 7. Промежуточный мозг гипоталамуса: I – паравентрикулярное; VI – мезэнцефальное. Нервные болезни, уч...

регулируется импульс-
рических нервных ок
также находится под
на, продуктов распад
ми, которые усилива
последних тормозит
докринной систем.

Активирующаяся
личение в крови конц
цию, что приводит к
АКТГ. Адаптивные гор
емость организма (В.
ные изменения в сост
невой жидкости, окру
системы организма. С
ра тела, деятельность
тела, регуляция сна и б
ких реакций, деятельн
дочно-кишечного т
среды орга

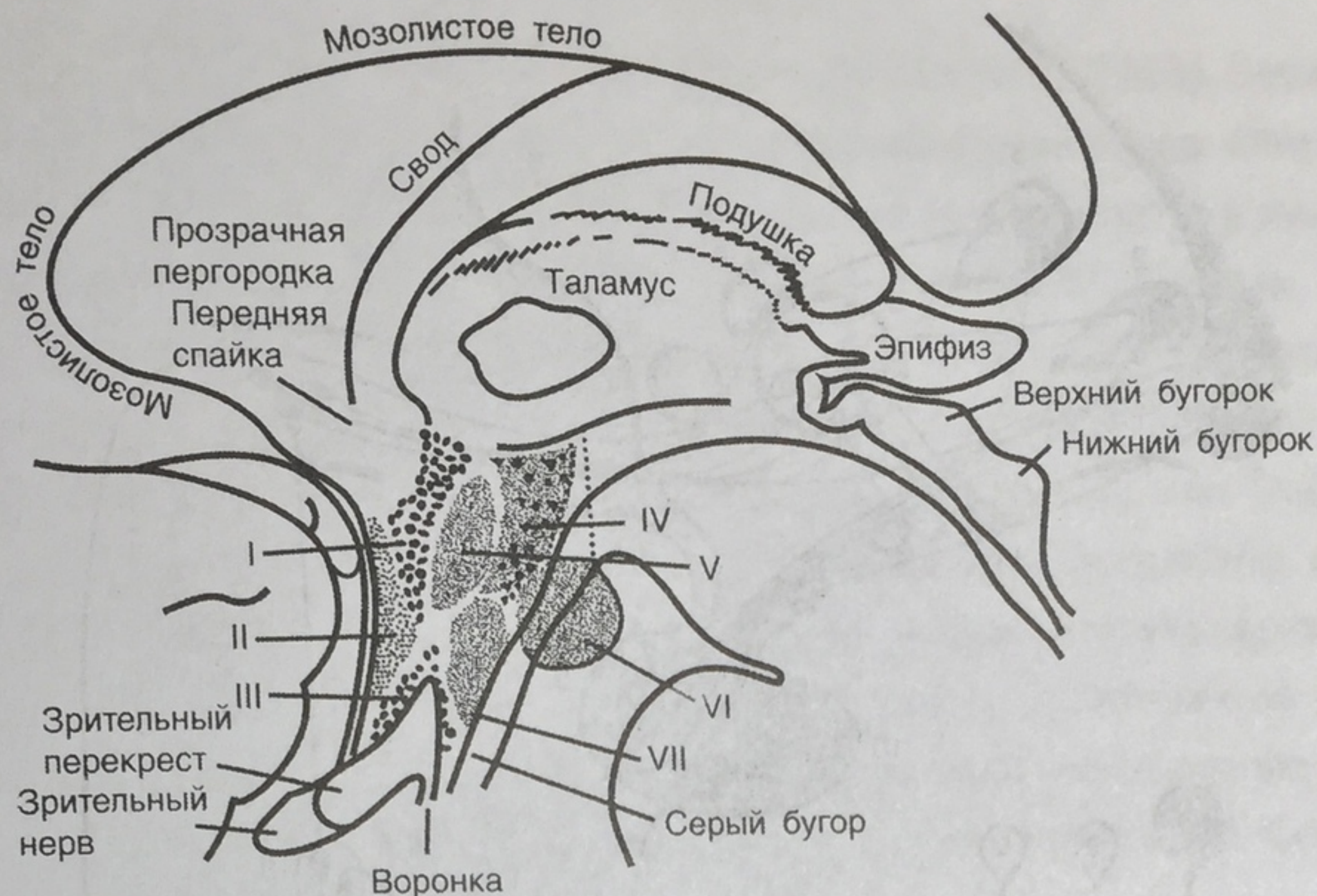


Рис. 7. Промежуточный мозг (сагиттальный разрез). Различной штриховкой обозначены ядра гипоталамуса: I – паравентрикулярное; II – преоптическое; III – супраоптическое; IV – заднее; V – дорсомедиальное; VI – мамиллярное; VII – вентромедиальное (В.В. Михеев, П.Д. Мельничук. Нервные болезни, учебник, М., 1981).

регулируется импульсами из коры головного мозга и, рефлекторно, с периферических нервных окончаний (холодовых, болевых и др.). Она (секреция АКТГ) также находится под влиянием гуморальных факторов – адреналина, гистамина, продуктов распада белка и др. АКТГ вовлекается в реакцию надпочечниками, которые усиливают выделение кортикостероидов, а избыточное выделение последних тормозит выделение АКТГ. Так осуществляется связь нервной и эндокринной систем.

Активирующаяся при раздражении симпатическая нервная система (увеличение в крови концентрации адреналина) возбуждает ретикулярную формацию, что приводит к возбуждению коры мозга и гипоталамуса, к увеличению АКТГ. Адаптивные гормоны (АКТГ и кортикостероиды) повышают сопротивляемость организма (В. В. Михеев, Н. В. Мельничук, 1981). Самые незначительные изменения в составе крови, притекающей к ядрам гипоталамуса, или тканевой жидкости, окружающей эти ядра, мгновенно влияют на регуляторные системы организма. С деятельностью ядер гипоталамуса связаны: температура тела, деятельность сердечно-сосудистой системы, состояние мускулатуры тела, регуляция сна и бодрствования, состояние эмоциональных и поведенческих реакций, деятельность всех желез внутренней секреции, состояние желудочно-кишечного тракта, водно-солевой обмен, то есть постоянство внутренней среды организма, или гомеостаз. Все эти показатели функциональных систем

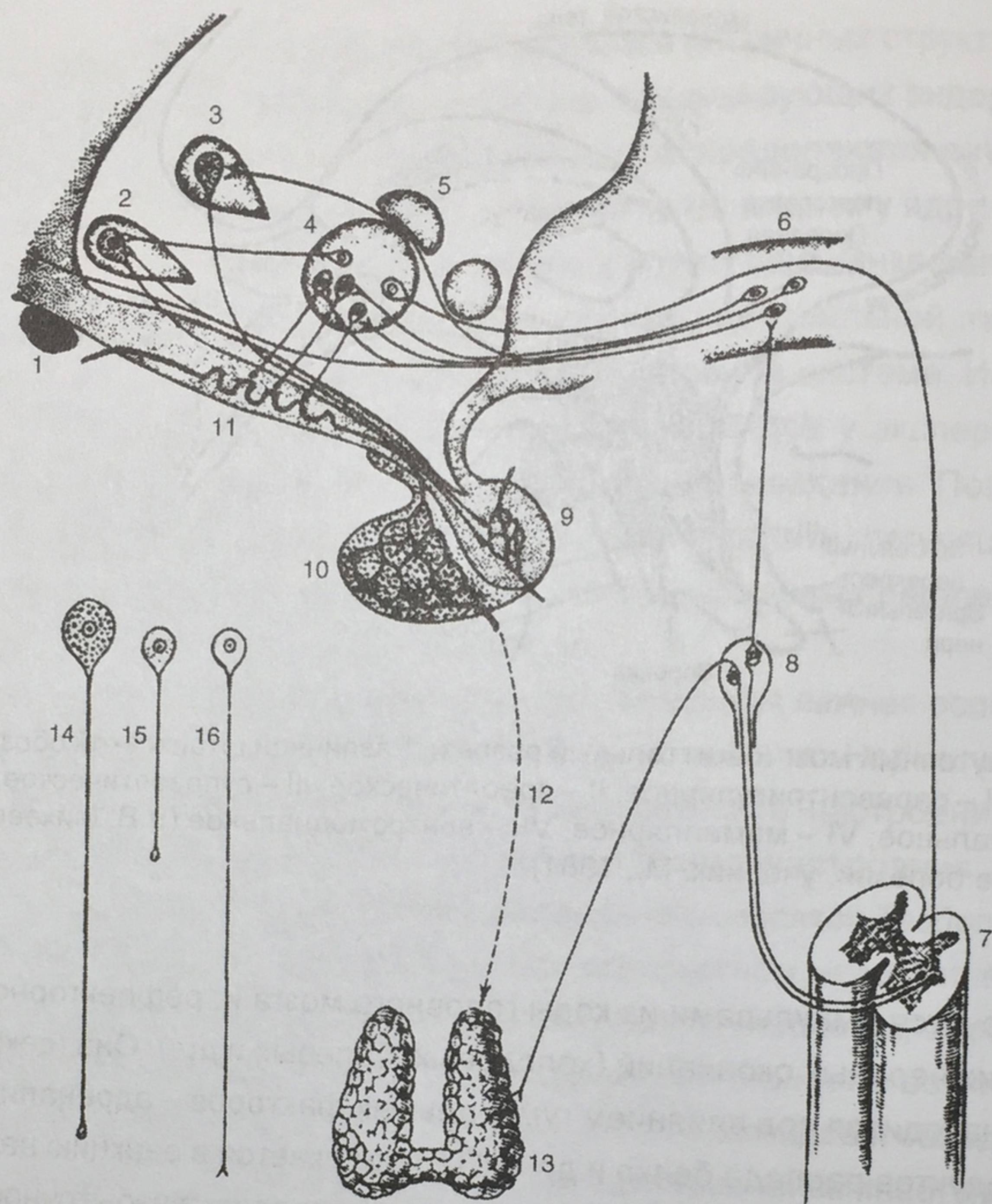


Рис. 8. Трансденогипофизарная и парогипофизарная передача подбугорных импульсов к щитовидной железе (гипофизозависимой железе). Схематическое изображение: 1 – зрительная хиазма; 2 – супраоптическое ядро; 3 – паравентрикулярное ядро; 4 – вентромедиальное ядро; 5 – дорсомедиальное ядро; 6 – средний мозг (норадренергические нейроны); 7 – спинной мозг – задняя доля гипофиза; 8 – верхний шейный симпатический ганглий; 9 – передняя доля гипофиза; 10 – портальная система; 11 – медиальная эминенция и первичное капиллярное сплетение портальной системы; 12 – тиреотропный гормон; 13 – щитовидная железа; 14 – пептидохолинергические нейросекреторные клетки переднего подбугорья; 15 – пептидоадренергические нейросекреторные клетки медиобазального подбугорья; 16 – адренергические нейроны (П.Д. Горизонтов, 1981).

изменен синтезируют белковые продукты (E. De Robertis, 1964). Белковые гранулы у большинства нейроцитов являются носителями медиаторов. Они могут накапливаться на терминалях аксонов как нейросекрет и, выделяясь в лимфу и кровь, остаются в этом качестве или становятся гормоном (Б. В. Алешин, 1974, 1976). Нейросекреторные клетки передней части гипоталамуса являются холинергическими (А. Ф. Макаrenchенко, 1971; З. Х. Приймак, Ф. Хайош, 1971; D. Jacobowitz, M. Palcovits, 1974) и продуцируют антидиуретический гормон (АДГ) и окситоцин. В медиобазальной и задней частях гипоталамуса (аркуатное, вентромедиальное и, возможно, дорсомедиальное ядра), в перивентрикулярном сером веществе секретируются адренергические гормоны. Сочетанное нахождение в гипоталамусе нейросекреторных и обычных нейронов позволяет регулирующим импульсам достигать эффектов посредством гормонов либо нисходящими нервными путями (П. Д. Горизонтов, 1981).

Нужно обратить внимание на то, что гипоталамическая область имеет большое значение для формирования эмоций и функционально входит в лимбико-ретикулярный комплекс. Регуляторные функции гипоталамуса основываются на согласованных механизмах действия находящихся здесь в повышенных концентрациях норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и др. нейромедиаторов. Эти нейромедиаторы регулируют и нейросекреторные функции гипоталамуса, влияя на выработку гормонов гипофиза и щитовидной железы. В экспериментах *in vivo* показано усиление тиреоидной функции гипофиза при незначительном повышении уровня норадреналина в подбугорье (П. Д. Горизонтов, 1981).

Полагаем, что в патогенетических механизмах развития наркомании не может быть не задействован **таламус** (рис. 1, 2, 5, 7) – этот коллектор сенсорной информации, поступающей ото всех органов чувств. Имеются сообщения, что в центре таламуса находится «водитель ритма» – морфофункциональное образование, отвечающее за генерацию ритмической активности, распространяющее синхронизированные влияния на обширные области коры. Эти влияния захватывают небольшие участки коры по сравнению с эффектами возбуждения ствола мозга. Таламус состоит из специфических и неспецифических ядер. Специфические ядра обрабатывают всю сенсорную информацию и связаны с первичными проекционными зонами анализаторов. Неспецифические ядра направляют свои восходящие пути в ассоциативные зоны коры больших полушарий. Неспецифический таламус в определенных пределах может управлять состоянием коры, оказывая на нее как возбуждающее, так и тормозное влияние (Т. Д. Джаспер, 1955). Таламус является также главным «болевым» центром организма, в котором перекрещиваются или замыкают-

ся все виды болевой чувствительности – эпикритической, протопатической и т. д.

Болевые импульсы, попадая в таламус и гипоталамус, распространяются на ретикулярную формацию и кору, а также на зону гипофиза, откуда начинаются гипофизарно-адреналовые реакции. Реакции на боль: гипергликемия, олигурия, накопление лактатов, повышение уровня фибриногена и др. – укладываются в эту схему. Более того, именно эндогенные опиоидные пептиды, вырабатываемые в ответ на болевую импульсацию, связаны с выбросом гормонов гипофиза. Следовательно, боль одним из своих конкретных механизмов вмешивается в эндогенную регуляцию функций организма. В ответ на боль вовлекаются все функциональные системы организма (А. П. Зильбер, 1984). К передней части медиального ядра таламуса подходят волокна обонятельного тракта, к задней части – волокна протопатической болевой чувствительности. Задняя часть латерального ядра является основным центром проприоцептивной чувствительности, то есть получает импульсы из мышц и суставов, а также тактильные, болевые, температурные сигналы.

Эти реакции организма мы обязательно учитываем при купировании болевого компонента абстинентного синдрома.

Экспериментальные данные (J. Olds, цит. по: Д. Вулдридж, 1965) показали, что при раздражении глубоких структур мозга электродами отмечены эмоциональные переживания в виде «удовольствия» или «неудовольствия», и имеется связь глубинных структур мозга с мотивами поведения, или мотивацией. Патогенетические механизмы наркомании функционируют в «эмоциональном кольце» (рис. 9) мозга, описанном в 1937 году анатомом Джеймсом У. Папцем. В «эмоциональное кольцо» он включил гиппокамп, свод, мамиллярные тела, переднее ядро таламуса и поясную извилину. Результатом активности «круга Папца» являются эмоции. Дж. У. Папец назвал свою схему «потокотом эмоций». Он также говорил о «потокоте движения», который передает ощущения, то есть сенсорные сигналы через таламус к полосатому телу, и о «потокоте мысли», который передает ощущения через таламус к главным отделам коры мозга. Объединяясь, эти потоки «получают свою эмоциональную окраску».

Этот комплекс образований был позднее определен как **лимбическая система**. Изменение эмоциональных реакций, памяти, нарушение сна и др. у больных наркоманией связывают с воздействием наркотических средств на эти образования. Термином «лимбическая система», введенным Мак Лином в 1952 году, определяется комплекс функционально связанных между собой филогенетически древних глубинных структур головного мозга, участвующих в регуляции вегетативно-висцеральных функций и поведенческих реакций организма. Он опоясывает ствол мозга и реализует свое влияние через гипоталамус.

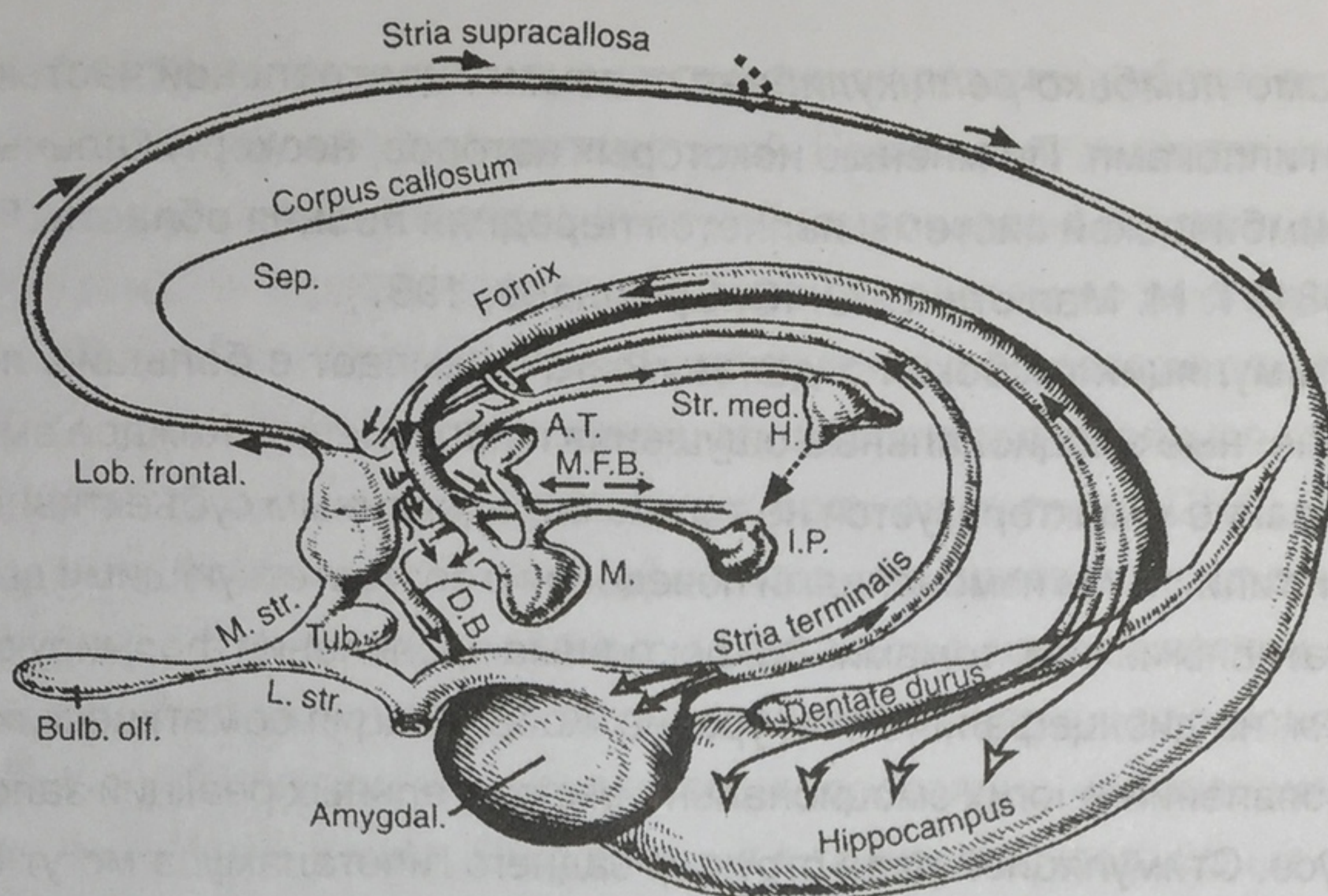


Рис. 9. Круг Папеца: А.Т. — переднее ядро бугра; D.B. — диагональный пучок Брока; Н. — поводок (habenula); L. str. — латеральная обонятельная полоска; M.F.B. — медиальный пучок переднего мозга; M. str. — медиальная обонятельная полоска; Bulb. olf. — обонятельная луковица; Str. med. — медуллярная полоска; Tub. — обонятельный бугорок; Amygdal. — миндалевидное ядро; Sep. — прозрачная перегородка (Septum pellucidum) (В.В. Михеев, П.Д. Мельничук. Нервные болезни, учебник, М., 1981).

Поток «чувств» циркулирует по анатомическому «эмоциональному кольцу», создавая физиологическую основу эмоциональных переживаний. Иногда этот комплекс называют «висцеральным мозгом». Раздражение различных отделов этой системы вызывает эмоциональные реакции, такие, как: психическое возбуждение, ярость, агрессия, гнев, страх, тревога, эмоциональное переживание при длительной боли и др. В норме в лимбическую систему поступает информация из всех внутренних органов. Через гипоталамус и периферический вегетативный аппарат этот комплекс глубинных структур контролирует и координирует физиологические процессы в организме. Нарушение функции лишь одного из участков лимбической системы приводит к нарушению кратковременной памяти. Если же произошли диффузные поражения, страдает и долговременная память. Фиксировать происходящее, запоминать его помогают эмоции. А «навязчивой мысли без навязчивой эмоции не бывает» (М. Васин, 1977). Приятные эмоции (например, «удовольствие») хорошо запоминаются, и их хочется повторить, что, по-видимому, является частью условно-рефлекторного пути развития психической зависимости.

В настоящее время к лимбической системе относят некоторые ядра гипоталамуса, миндалину, обонятельную луковицу, тракт и бугорок, неспецифические ядра таламуса и ретикулярную формацию среднего мозга. Это единая ги-

поталамо-лимбико-ретикулярная система, центральной частью которой является гиппокамп. По мнению некоторых авторов, неокортикальным продолжением лимбической системы является передняя лобная область (П. Д. Горизонтов, 1981; Т. М. Малютина, О. Ю. Ермолаев, 1997).

Стимуляция глубоких отделов мозга вызывает с большим постоянством определенные эмоциональные ощущения и проявления. Каждое эмоциональное переживание характеризуется не только определенным субъективным состоянием, но и типичными изменениями поведения с соответствующими двигательными и вегетативными симптомами. Эффективные проявления формируются, главным образом, на диэнцефалическом уровне. Координация соматических и вегетативных проявлений многих эмоционально-выразительных реакций заложена в гипоталамусе. Стимуляцией ряда структур заднего гипоталамуса могут быть воспроизведены соответствующие «эмоциональные выражения» реакций, типа «страха – ярости». В эксперименте показано, что на регуляцию эмоционального поведения оказывает влияние и *септальная область* (Septum) – подкорковая часть лимбической системы, откуда начинаются вторичные пути лимбического мозга. Через эту зону проходят многочисленные связи старой коры, миндалевидного комплекса и гиппокампа с гипоталамусом и средним мозгом. Поэтому изменение состояния септальной области сразу отражается на взаимодействии палеокортикальных и диэнцефалических структур. Через область перегородки к гипоталамусу и мозговому стволу распространяются влияния от тормозных кортикальных зон, а уровень эмоциональной и моторной активности, по общепринятым представлениям, определяется сбалансированным воздействием двух систем, оказывающих активирующее и тормозящее влияние. Разрушение области перегородок приводит к существенным нарушениям поведения в виде значительного повышения эмоциональной реактивности, агрессивности, повышения моторики, облегчения выработки условных реакций с уменьшением их латентного периода, то есть возникают явления, которые можно трактовать как результат уменьшения тормозных влияний, идущих от (или) через перегородку. При электрическом раздражении этой зоны возникает угнетение эмоциональной реактивности и моторики животного (А. В. Вальдман, 1972). Значительная роль в развитии эмоциональных переживаний отводится **лобным долям**. К ним идут прямые нейронные пути от таламуса, ретикулярной формации, лимбической системы.

Большое внимание уделяется исследователями состоянию **вегетативной нервной системы** при рассмотрении клиники абстинентного синдрома (И. Н. Пятницкая, 1994 и др.). Соотношение стимулирующих и тормозных реакций (уровень возбудимости симпатической и парасимпатической нервных систем) при различ-

ных стадиях развития наркомании и при фазах развития абстинентного синдрома проявляется различной симптоматикой. Происходит значительное нарушение биохимических реакций в различных нейромедиаторных структурах. Эффекты симпатической и парасимпатической нервных систем во многом зависят от исходного физиологического фона. «Вегетативная иннервация регулирует физиологическое состояние и обмен тканей, осуществляет постоянное тоническое влияние на деятельность всех внутренних органов, а также ЦНС. Регулирующая деятельность вегетативной нервной системы осуществляется с помощью противоположных влияний, оказываемых на органы ее симпатическим и парасимпатическим нервными отделами. Такая двойная иннервация позволяет точно приспособить работу органов и систем к постоянно меняющимся условиям деятельности организма». Информация о тоне сосудов, полых органов, о химическом составе крови и тканевой жидкости, об артериальном давлении и т.д. посылается в ЦНС рецепторным аппаратом органов и тканей. Это первое звено вегетативных рефлексов.

Возникшие же отклонения от относительного постоянства уровня свойств и особенностей внутренней среды контролируются **интерорецепторами**, функция которых направлена на исправление возникших отклонений. Интерорецепторы нельзя отнести к симпатической или парасимпатической системам, они являются своеобразными переключателями симпатических реакций на парасимпатические и наоборот (В. Н. Черниговский, 1960; А. Я. Росин, 1965). Поэтому наркотические вещества и их продукты обмена, вмешивающиеся в биохимические реакции, постепенно меняя биохимизм тканей, могут приводить к разнообразным, порой противоположным ответам симпатической и парасимпатической нервных систем в зависимости от степени разбалансировки биохимических реакций. Одновременное возбуждение симпатического и парасимпатического нервных отделов приводит к функциональному дисбалансу. Может привести, например, к развитию язвенной болезни (Г. Н. Кассиль, 1975). Поэтому важно знание врачом степени нарушения кислотно-щелочного состояния, энергетического, водно-электролитного, углеводного и других видов обмена, коррекция которых дает возможность влиять на восстановление нарушенных функциональных отклонений при абстинентном синдроме.

Рассмотренные выше фрагменты участия наркотических средств в нейромедиаторных процессах, а также анатомические образования, попадающие в зону влияния наркотиков, говорят о том, что процесс развития наркомании сложен и далек от своего разрешения.

Сейчас говорить о «полной» картине, описывающей базис гомеостатической дезадаптации организма при наркоманиях, вряд ли возможно в связи с последними достижениями нейронауки. Недавние нейробиологические исследования заставляют пересмотреть общепринятые положения, так как «достигнутый уровень аналитической детализации работы нейронов делает практически невозможным когерентный синтез этих деталей в единое функциональное представление» (О. С. Виноградова, 1999). В любом случае приведенные выше мнения о патогенезе наркомании представляют собой некую научную мозаику поиска адресности зависимости. А поскольку на настоящий момент в наркологии не существует исчерпывающей научной теории, дающей полную картину генезиса наркомании, мы принимаем по факту уже выявленные звенья патогенеза, так как это дает основание для целенаправленного выбора терапевтических мишеней патогенетической коррекции состояния больного в острой фазе опиоидного абстинентного синдрома. И хотя в литературе зафиксированы единичные ироничные реплики о примитивности представления базиса зависимости с позиций патологизации механизмов нейромедиаторного обмена в стволовых и лимбических структурах головного мозга и просматривается определенный скептицизм в отношении роли дофаминной, серотонинергической, норадренергической систем головного мозга в формировании развития опиоидной наркозависимости (В. Г. Малышев, 2001), тем не менее анализ многолетней наркологической практики показывает оправданность терапевтического воздействия на упомянутые механизмы и системы. Было бы неразумно отказываться от достижений наркологической научной мысли только из-за одних соображений неполноты картины патогенеза наркотической зависимости.

Затрагивая вопросы патогенетической базы наркомании, нельзя обойти молчанием роль **холинергической системы** в регуляции адаптивного баланса ЦНС, вклада в центральные процессы медиаторных взаимодействий и резистентности ее функционального депо патологическим изменениям.

Первое, самое весомое основание для этого – задействованность холин-реактивной формации практически во всех функциях ЦНС. Это или непосредственная реализация реакций, либо опосредованное через интеракции участие во многих регуляторных процессах.

Важно понять и принять к действию концепцию взаимоинтеграции естественных систем, когда воздействие на одно из звеньев повлечет реперкуторно изменение в других основных или вспомогательных органно-системных уровнях. И если подобное воздействие будет корректирующим данное (конкретное) звено, то с большой долей вероятности можно прогнозировать положительные сдвиги по всей цепи взаимосвязанных интеракций.

Наша терапевтическая концепция обосновывается логическим срезом закона единства взаимодействия, взаимоинтеграции уровней естественных систем. Если известно, что агрессивный агент вызывает своего рода цепную реакцию на всех уровнях при условии воздействия на один из них, то логично предположить, что положительное изменение, позитивная регуляция одного из уровней естественных систем неизменно будет иметь эхообразующий положительный эффект на других уровнях. И если речь идет о целенаправленном терапевтическом воздействии на один из уровней, например о коррекции нейромедиации или о положительном воздействии на механизмы регуляции в рамках взаимодействия функциональных систем, то будет обоснованно ожидать «суммарный реактивный положительный эффект» в результате этого воздействия.

Холинреактивная система как мишень терапевтического воздействия соответствует целям холистического подхода к лечению наркомании, разработанному в Медицинском Центре доктора Назаралиева.

Выше мы достаточно детально останавливались на роли и значимости вклада адренергической системы в рамках этиопатогенеза наркомании и формирования наркотического гомеостаза.

Следует отметить, что филогенетически холинреактивная система является первичной по отношению к адренергической, которая тесно сосуществует и взаимодействует с ней. Рецепторы холинреактивной системы представлены во всех структурах головного мозга. «Оказалось, что практически все отделы ЦНС содержат холинергические нейроны, а конечный эффект применения фармакологических веществ зависит от плотности распределения холинорецепторов, функциональных связей отделов головного мозга и избирательной чувствительности холинорецепторов к примененному агенту. Получены доказательства наличия холинреактивных систем в коре головного мозга, лимбической системе, сетчатом образовании среднего мозга, образованиях ствола мозга, мозжечка, спинного мозга, то есть практически во всех крупных отделах ЦНС» (П. П. Денисенко, 1965; Ю. С. Бородкин, 1976 и др.). Холинергическая природа нейронов головного мозга подтверждена электрофизиологическими опытами с аппликацией холинолитиков и холиномиметиков (А. И. Шумилина, 1969 и др.).

S. M. Stahl (2000) в своей монографии выделяет основные участки расположения холинреактивных нейронов в ЦНС – **базальное ядро Meynert** и **участок холинреактивных нейронов**, не связанных с функцией памяти (рис. 10, 11). **Базальное ядро Meynert** расположено в базальном мозге (см. также Ю. И. Александров, 1997) и является основной локализацией тел холинергических клеток, аксоны которых проходят в гиппокамп, миндалину и по всему неокортексу. Эти специфические холинергические нейроны участвуют в процессах корковых фун-

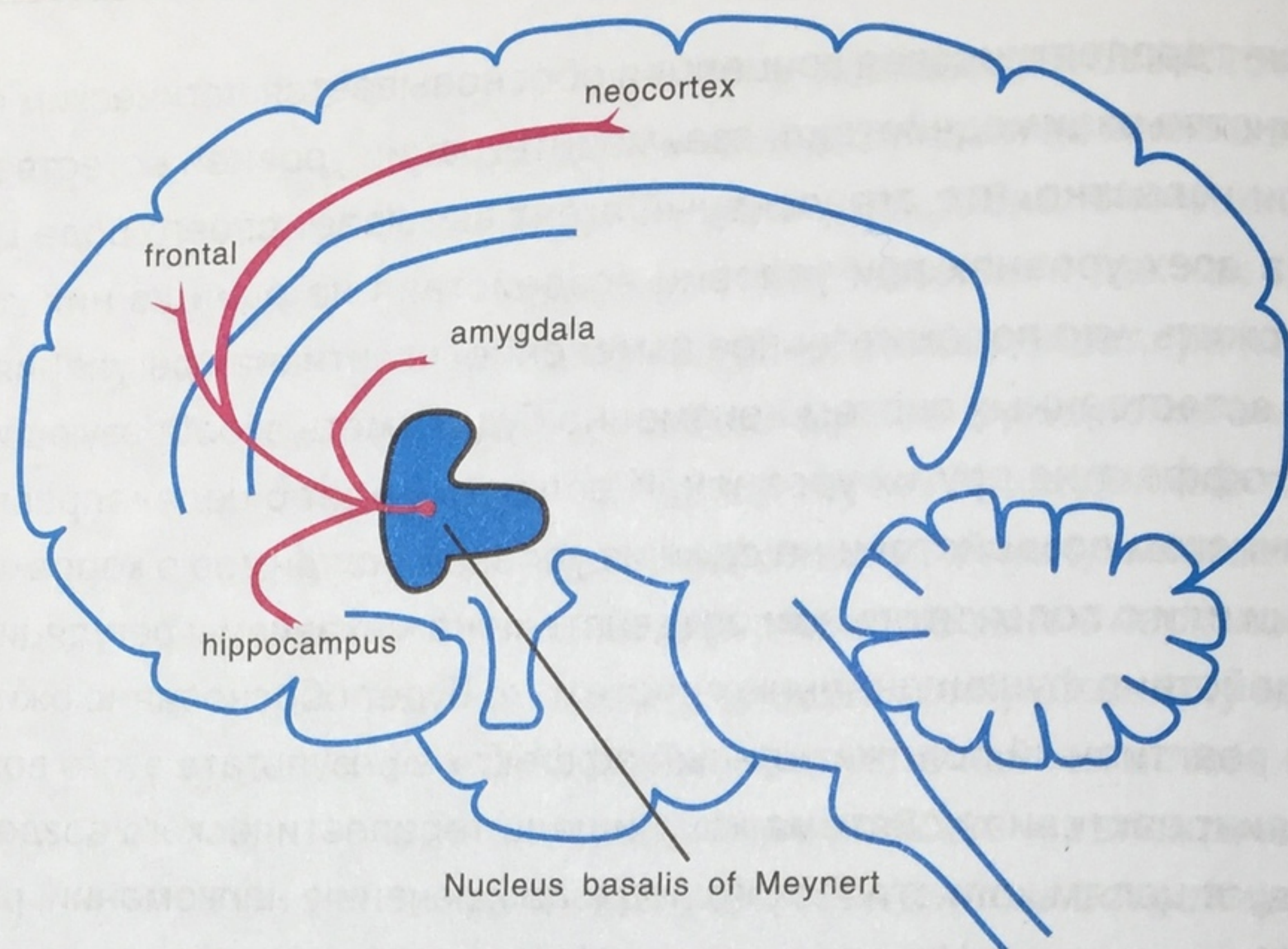


Рис. 10. Холинергическое ядро Meynert. Расположено в базальном мозге, является локализацией тел холинергических клеток для аксонов, идущих в гиппокамп, миндалину и по всему неокортексу (S. M. Stahl, 2000).

кций, таких, как обучение, суждение, решение задач, то есть в формировании когнитивных процессов. С холинергическим дефицитом связывают нарушение памяти. **Участок холинергических нейронов**, не связанных с функцией памяти, располагается в интернейронах полосатого тела (Striatum). Нейроны начинаются в латеральной области покрышки и распространяются рострально, каудально и в мозжечок. Изменение нейромедиации в полосатом теле влияет на двигательную активность.

Многими авторами отмечается, что в ЦНС численно преобладают М-холинреактивные системы. Каждая подсистема мозга (кора, лимбическая система, сетчатое образование) имеет свою специфику распределения холинергических элементов, реактивные особенности которых и обуславливают преобладание или преимущество воздействия специфических агентов. При нарушении тесного взаимодействия образований мозга наступают резкие изменения их функциональной деятельности вследствие блокирования в них холинреактивных элементов, а также в результате относительного сдвига в существующих взаимосвязях, выпадения или усиления влияния других образований, то есть вследствие межцентральных отношений. К. Прибрам (1975) подчеркивает особое значение нейронной сети, чувствительной главным образом к холинергическим веществам и создающей «компетен-

Рис. 11. Холинергич
интернейронах Stria
в латеральной обла
и в область мозжечк

тность мозгов
ческая стимул
ней мере, на
ется также, ч
настроения м
тогда как бол
Учитыва
тем тесно вз
мозга в равно
низм, в том ч

Таким об
ей, нарушая с
наркотика иск
единены меж
А. Лейзерсон,
ление наркоти
рушение фун

Нейромедиаторные нарушения в головном мозге ведут к изменению психоэмоциональной сферы. Синапсоархитектоника в мозге и цитоархитектоника во внутренних органах претерпевают адаптивные патологические изменения из-за постоянного присутствия токсиканта, постепенная интеграция которого во все интимные органы взаимодействия становится их необходимой составной частью. И только перманентное присутствие токсиканта создает ложное ощущение комфорта существования организма. Формируется «*норма психобиохимической патологии*».

С этого момента состояние постоянной интоксикации определяет жизнь больного наркоманией, вынуждая его прибегать к наркотику для достижения определенного уровня психического и физического комфорта. Психический комфорт реализуется через желание вновь ощутить гедонистический эффект или подавить явления психического дискомфорта, то есть налицо психическая зависимость. Физический комфорт в наркотической интоксикации диктует хроническую ренаркотизацию для избежания мучительных физических проявлений и тягостного физического дискомфорта без наркотиков, то есть налицо диктат физической зависимости.

Само парадоксальное сочетание «*норма патологии*», когда рядом стоят два термина-антонима, показывает, что подобная «норма» достижима только при патологическом суппорте (наркотики), убрав который, «норма» сразу разрушается и наступает абстинентный синдром – феномен своеобразного голодания, когда организм не может уже обходиться без патологически встроенного в его систему субстрата. Иными словами, «норма патологии» – это своего рода искаженная адаптация, когда организм вынужден приспособливаться к агрессивному экзогенному агенту, перестраивая свои системы таким образом, что этот агрессивный агент становится составной частью, постоянно присутствующей при искаженном функционировании регуляторных систем организма. Естественно, изъятие подобного агента из системно-органных метаболизма разрушает искусственно поддерживаемое неестественное функционирование систем. Это несколько пространное рассуждение показывает со всей очевидностью, что при терапии абстинентного синдрома мы сталкиваемся с необходимостью коррекции последствий хронической наркотизации, оставляющей свой патологический след на всех органах и системах. В этом случае **абстинентный синдром можно рассматривать как пароксизм хронически нарастающей патологизации всех биологических уровней организма, abortивно лишенного одного из своих главных агентов – токсиканта, поддерживающего описываемую «норму психобиохимической патологии».**

Было бы, наверное, относительно несложно купировать проявления абсти-

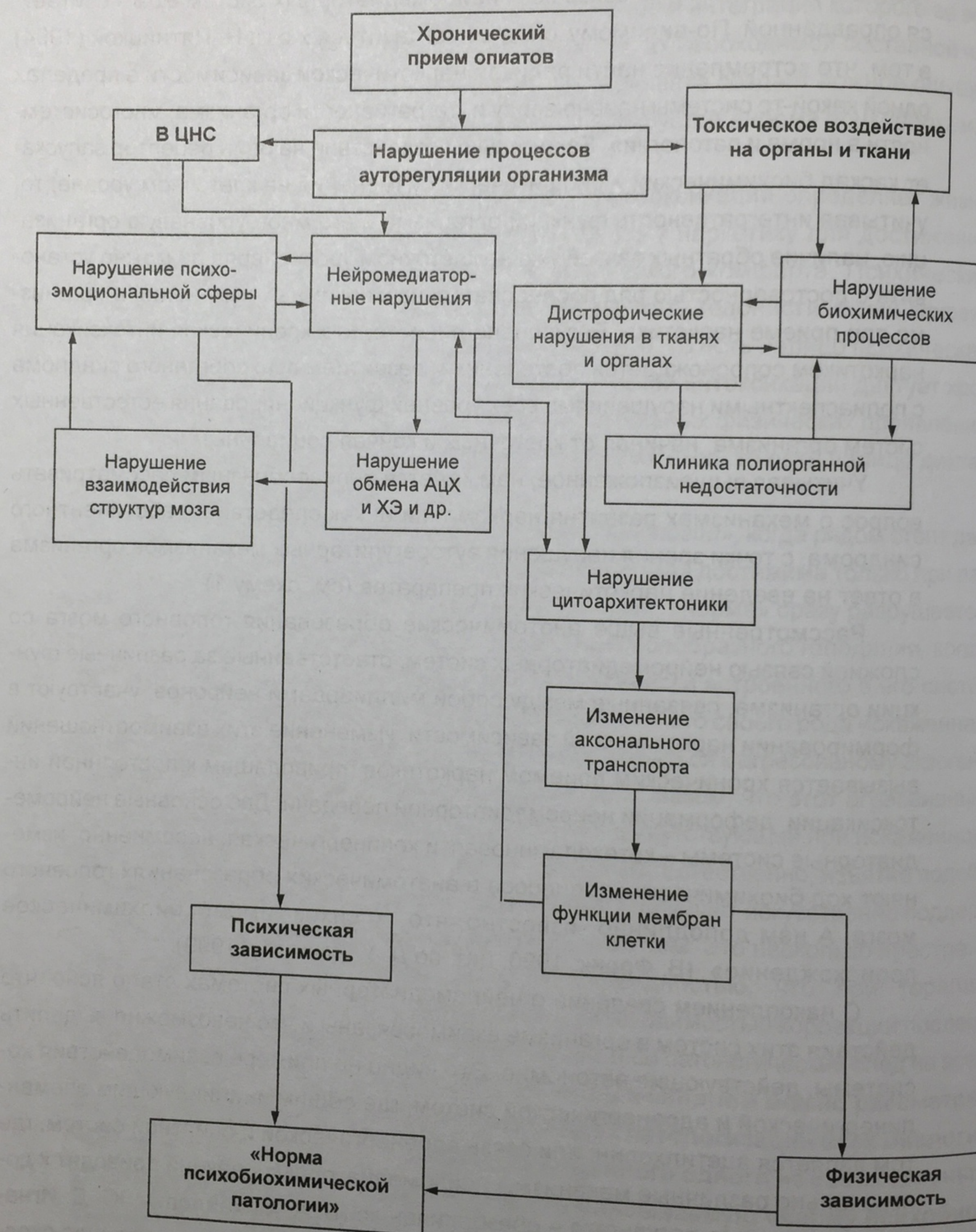
нентного синдрома и развившуюся зависимость при приеме наркотических средств, если бы изменения касались только системы определенных нейромедиаторов – катехоламинов, серотонина, ГАМК или других. Ссылка авторов на тесную функциональную связь всех нейромедиаторных систем мозга считается оправданной. По-видимому, следует согласиться и с И. Н. Пятницкой (1994) в том, что «стремление найти радикал наркотической зависимости в пределах одной какой-то системы наивно ввиду интегративности организма, многосистемности в норме и патологии». Если только воздействие на один рецептор запускает каскад биохимических и биофизических изменений на клеточном уровне, то, учитывая интегративность функций организма и его многоуровневую организацию, наличие обратных связей уже на клеточном уровне, вряд ли можно установить с достоверностью ряд последовательных интимных изменений в организме при приеме наркотика. Безусловно лишь то, что хроническая интоксикация наркотиком сопровождается постепенным развитием психоорганического синдрома с полиаспектными нарушениями всех уровней функционирования естественных систем организма, начиная от клеточных и кончая социальным.

Учитывая вышеизложенное, нам кажется целесообразным рассматривать вопрос о механизмах развития наркомании и, как следствие – абстинентного синдрома, с точки зрения нарушения ауторегуляторных механизмов организма в ответ на введение наркотических препаратов (см. схему 1).

Рассмотренные выше анатомические образования головного мозга со сложной связью нейромедиаторных систем, ответственные за различные функции организма, связанные между собой миллиардами нейронов, участвуют в формировании наркотической зависимости. Изменение этих взаимоотношений вызывается хроническим приемом наркотиков, приводящим к постоянной интоксикации, деформации нейромедиаторной передачи. Две основные нейромедиаторные системы – катехоламиновая и холинергическая, несомненно, изменяют ход биохимических процессов в анатомических образованиях головного мозга. А нам доподлинно известно, что «психоз имеет биохимическое происхождение» (В. Франк, 1990; цит. по Д. У. Адылову, 1999).

С накоплением сведений о нейромедиаторных системах стало ясно, что действия этих систем в организме взаимосвязаны и что невозможно выделить системы, действующие автономно. Это видно на примере взаимодействия холинергической и адренергической систем, где общим иницирующим элементом является ацетилхолин; или связь адренергической и опиатной систем, где изначально различные механизмы нейромедиаторных реакций приводят к достижению одного результата – обезболиванию (В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов, 1990). Кроме того, ряд нейромедиаторов обнаруживают выраженное сход-

Нарушение ауторегуляции в иерархии естественных интегрированных систем организма при хроническом приеме опиатов



ство. Некоторые подтипы серотониновых рецепторов гомологичны рецепторам ГАМК, а в лимбико-диэнцефальной области отмечен синергизм между 5-HT-2 серотониновыми и холинергическими структурами (А.Г. Софронов, 1999).

Обнаружена мультисистемность действия опиатов (G.Di Chiara, R. North, 1992). Надо полагать, что любой внешний фактор, например, введенный в организм ксенобиотик, воздействуя на тот или иной рецептор, вызывает ответные реакции клеточных систем по дублирующим многоканальным цепям. «Определенное соотношение активностей различных нейрохимических систем во всех образованиях мозга играет важную роль в организации того или иного по структурному составу комплекса, обеспечивающего поведенческую реакцию в ответ на определенный раздражитель. ...несколько нейрохимических механизмов функционируют в направлении поддержания какой-либо одной реакции» (Е. О. Брагин, 1985). Мозаичное распределение различных нейромедиаторных систем в структурах мозга определяет в то же время их специфическую роль в регуляторных механизмах. Нейромедиаторное воздействие приводит к трансформации всего клеточного биохимического каскада – изменяется функционирование ионных каналов, транспорт электролитов, в процесс вовлекаются генные структуры клеточного ядра.

Исследования крупных ученых, лауреатов Нобелевской премии 2000 года – шведского фармаколога А. Carlsson и двух американских нейробиологов, Р. Greengard и Е. Kandel (2000) – показали биохимическую основу развития кратковременной и долговременной памяти. В настоящее время известно, что нейромедиаторные процессы могут протекать кратковременно и длительно. Кратковременный способ передачи импульса назван «быстрой синаптической передачей», длящейся миллисекунды (эффект классических аминокислотных медиаторов и ацетилхолина). «Медленная синаптическая передача» продолжается от сотен миллисекунд (катехоламины) до нескольких часов и даже дней. Эффекты классических быстрых медиаторов воздействуют на ионные каналы в синаптической мембране и поэтому названы ионотропными. Медленные эффекты названы метаботропными, так как они включают метаболические процессы внутри постсинаптического нейрона (Дж.Эклс и супруги Мак-Гир, Канада, 1979). Р. Greengard (2000) установил, что медленная синаптическая передача через метаботропные рецепторы вызывает в нейронах реакцию фосфорилирования с последующим изменением формы и функции фосфорилируемых белков. Часть фосфорилируемых мембранных белков регулирует возбудимость нервной клетки и обеспечивает генерацию и передачу нервных импульсов нейроном. Поэтому медиаторы, действующие через метаботропные рецепторы, способны модулировать возбудимость нервных клеток и их реакции на медиаторы, действующие через ионные каналы. Метаболические процессы в постсинаптических нейронах начинаются через несколько часов после окку-

пирования рецептора нейромедиатором, и только последний мессенджер – «транскрипционный фактор», инициирует начало генного действия, которое и может продолжаться от нескольких дней до нескольких недель (S. Stahl, 2000). Такое медленное модулирующее действие медиаторов (катехоламинов, серотонина и некоторых нейропептидов) на функции нервных клеток приводит к воздействию на сложные состояния нервной системы – эмоции, настроение, мотивации. Е. Kandel с сотрудниками его лаборатории установили, что различные стимулы, вызывающие медленную синаптическую передачу, лежат в основе формирования долговременной памяти. Эти стимулы, индуцирующие цепь нейромедиаторных реакций, увеличивают в клетке цАМФ и активируют протеинкиназу А. Далее фосфорилированные транскрипционные факторы достигают ядра нервной клетки и меняют активность ряда генов. В результате увеличивается синтез одних и уменьшается синтез других белков. Многие из этих генов кодируют белки, участвующие в построении и функции синапсов. Благодаря каскаду молекулярных реакций изменяются функции и форма синапсов нейрона, что ведет к долговременным изменениям синаптической активности. Было установлено, что в отличие от кратковременной памяти, требующей фосфорилирования уже присутствующих в клетке белков, долговременная память основывается на экспрессии генов и синтезе новых белков.

Замена преморбидных биохимических процессов в нейроне биохимическими механизмами, индуцированными хроническим приемом наркотиков, формирует «норму психобиохимической патологии», о которой говорилось выше, и определяет статус наркотической зависимости больного.

Литературные источники, посвященные изучению влияния наркотических средств на функциональные системы организма, дают обширную информацию о влиянии опийных препаратов на холинергические и адренергические нейромедиаторные системы.

С этих позиций интересны экспериментальные исследования, приведенные Г. В. Морозовым (1984) при изучении реактивности различных систем ЦНС в ответ на прямое микроэлектрофоретическое воздействие морфином на нейроны этих систем. Эксперименты продемонстрировали особенно сильное влияние на те нейросистемы, медиация которых осуществляется дофамином, норадреналином, серотонином. Наименьшее воздействие морфин оказывает на холинергические механизмы. Выводы по результатам экспериментов имеют немаловажное прикладное значение, т.к. предоставляют весомый аргумент в пользу наименьшей поверженности холинергической системы из-за хронического токсического воздействия экзогенных опиатов.

С учетом филогенетической базисности холинергической системы, ее функциональной универсальности в нейровзаимодействиях можно с большой долей вероятности предположить, что холинреактивная система обладает боль-

шим, по сравнению с другими нейроформациями ЦНС, компенсаторным депо, терапевтическая активация которого после отмены наркотика может привести к регенерации органопродуктивных функций систем ЦНС, патологизированных в процессе наркотизации.

М. Weinsfock (1971) и другие исследователи обнаружили, что воздействие морфина на ЦНС, в том числе и на холинреактивную систему, преимущественно связано с его влиянием на продукцию ацетилхолина (АцХ). Объяснение этому лежит в известной идентичной рецепторной тропности ацетилхолина и морфина. Но экзогенный морфин, будучи в тысячи раз активнее органического продуцента (АцХ), агрессивнее и быстрее занимает рецепторное пространство. Реактивный ответ реализуется снижением уровня ацетилхолина. Таким образом морфин тормозит выделение АцХ в синапсах ЦНС (М. Sharkawi, М.Р. Shulman, 1969; J. D. Matthews, G. Labreque, E. E. Domino, 1973; R. C. A. Freberickson, C. Pinsky, 1975 и др.) и коре головного мозга, воздействуя на корковые окончания волокон восходящей холинергической системы (К. Jhamandas, М. Sutak, 1970). А поскольку ацетилхолин задействован в продуктивно-функциональных процессах фактически всех нейросистем, то нарушается весь каскад их взаимодействий.

Рецепторную биохимическую связь адрен- и холинергических систем показали многие исследователи. Burn и Randt в своих опытах обнаружили, что в аксональном окончании адренергического нерва в ответ на раздражение выделяется вначале небольшое количество ацетилхолина, который затем вызывает высвобождение норадреналина. В 1961 г. G. J. Koelle нашел, что АцХ, освободившийся под влиянием потенциала действия в холинергическом нервном окончании, вначале действует на сами нервные окончания, вызывая дополнительное высвобождение АцХ. Добавочная, более значительная порция его, проникая в синаптическую щель, вызывает передачу нервного импульса на постсинаптическую мембрану. В нехолинергических нейронах имеется сходный механизм: вначале выделяется небольшое количество АцХ, который, взаимодействуя с пресинаптическим окончанием, приводит к высвобождению им же другого медиатора. Это предположение G. J. Koelle подтверждается современными данными о наличии у одного нейрона множества терминалей, содержащих собственный нейромедиатор (М. Stahl, 2000 и др.).

Анализ патогенеза наркомании и, как ее пароксизма – абстинентного синдрома, раскрывает и доказывает со всей очевидностью воздействие нейромедиации на биохимические процессы, что крайне важно учитывать, так как в структуре клинической картины абстинентного синдрома нарушение биохимического метаболизма имеет превалирующее значение. Нарушение нейромедиаторных взаимодействий искажает в облигатном порядке рецепторные функциональные механизмы и открывает целый каскад метаболических трансформаций.

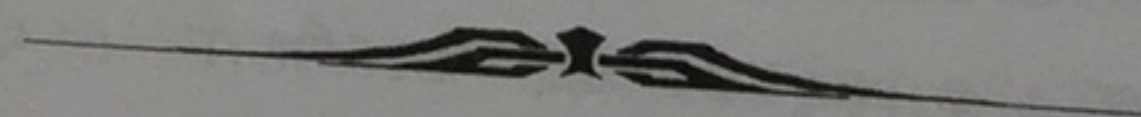
«Гормоны и нейромедиаторы сообщают органам и тканям **что, когда и сколько** они должны производить. **Когда** – определяется временем секреции, **сколько** – количеством секретируемого гормона или нейромедиатора, **что** – наличием рецепторов к этим молекулам только у определенной группы клеток, специализирующихся в отношении данной функции» (В. А. Ткачук, 1998).

Экзогенные опиоиды, вводимые в организм, резко изменяют существующие в норме нейромедиаторные и гормональные механизмы ответных реакций специфических клеточных структур. Искаженная по сравнению с нормой реактивность опиоидных рецепторов включает каскад приспособительных биохимических реакций, направленных на сохранение организма и адаптацию его к новым условиям существования. Изменяется активность ионных каналов, что влечет за собой гипер- или деполяризацию клеточных мембран. При невозможности вернуть к норме тот или иной фактор гомеостаза подключаются гормоны, действующие через мембранные рецепторы и системы вторичных мессенджеров (В. А. Ткачук, 1998; S. M. Stahl, 2000).

Неутилизированный экзогенный агент, когда уже имеющиеся рецепторы заблокированы, является сигналом рецепторной недостаточности и инициирует сложный механизм интрамембранных и внутриклеточных взаимодействий, работающих на up-регуляцию, то есть обеспечивающих режим дополнительного внутриклеточного синтеза всего комплекса веществ, необходимых для коррекции работы клетки в сложившихся условиях. И, наоборот, избыток незанятых рецепторов приводит к работе внутриклеточных механизмов в режиме down-регуляции, то есть инициирует процесс снижения внутриклеточного синтеза рецепторов с их снижением в интрамембранной структуре.

Таким образом, вмешательство экзогенного агента в интимные интрамембранные и внутриклеточные процессы может привести (и приводит при хронической наркотизации!) к дисбалансу механизмов взаимодействия и, как следствие, к качественному и количественному изменению уровня продуктов взаимодействия, которые по иерархии цепной реакции интегрированных естественных систем неизбежно повлекут за собой функционально-продуктивные сдвиги, реализуемые клиническими проявлениями патологий на органном уровне.

Представленная картина патогенеза абстиненции позволяет сделать определенные выводы, имеющие непосредственное прикладное значение для лечения опиоидного абстинентного синдрома. Объем информации, пусть даже и не исчерпывающей, о патогенезе базовых нарушений у больного наркоманией делает возможным подойти к: 1) основным принципам терапии; 2) выбору уровней терапевтического воздействия с учетом интеграции естественных систем организма; 3) селекции мишеней терапевтического воздействия; 4) обоснованию методов и средств такого воздействия; 5) оценке динамики состояния больного в процессе лечения.



3

Краткий анализ подходов к лечению опийного абстинентного синдрома в мировой наркологической практике

Не вызывает сомнения тот факт, что лечение опийного абстинентного синдрома, особенно его острой фазы, должно проводиться только профессионалами на стыке мультидисциплинарных взаимодействий многих специалистов: наркологов, анестезиологов, психиатров, невропатологов, психотерапевтов, психологов, терапевтов под динамическим контролем результатов терапии.

Также является неоспоримым, что симптомокомплекс абстиненции в острой фазе с превалированием в нем проявлений генерализованных нарушений биохимического метаболизма, нейромедиаторных функций и психической неадекватности больного делает облигатным целенаправленное использование нейропсихофармакологического комплекса с оптимизацией взаимодействия его компонентов, что под силу только профессионалам в условиях стационара.

Безусловным является и то, что любое лечение наркомании имеет своей конечной целью снятие зависимости от наркотика, то есть отказ от его приема. Но, как показывает практика, алгоритм достижения этой цели может быть разным. Во многом он определяется социальным «заказом», поскольку наркомания относится не только к чисто медицинской проблеме, она общепризнана глобальной социальной проблемой. Подобная социальная окраска проблемы наркомании прямо или косвенно определяет стратегию ее лечения.

Тенденция большинства зарубежных подходов реализуется через задачу обезопасить общество от крайних проявлений наркомании, снизить криминогенность, связанную с заболеванием, поставить под социальный контроль потребление наркотиков и сделать возможным безопасное сосуществование с больным наркоманией в обществе.

На практике подобный подход часто использует *литическую* тактику отмены наркотика с проведением программы социальной реадaptации больного. Другим вариантом является *абортивная* отмена наркотика с последующей длительной медико-социальной реабилитацией.

Оба подхода имеют множество подвариантов, о которых будет сказано ниже, но их объединяет единый принцип – использование нейропсихофармакологического комплекса, охватывающего терапевтическим воздействием по возможности больший объем проблем из-за хронической интоксикации. При

этом вариантность сочетания препаратов будет зависеть не только от генеральной цели лечения, но и, в первую очередь, от абстинентного статуса больного, так как его клинические характеристики при abortивной (одномоментной) отмене будут значимо отличаться по остроте, фазности, глубине и размаху проявлений от таковых при литической отмене наркотика.

Первым шагом терапевтического алгоритма при наркомании является **детоксикация** – термин, наиболее часто употребляемый в мировой наркологии для обозначения процесса вытеснения метаболизированного героина или других опиатов из опиоидного рецептора.

Выбор того или иного варианта детоксикации чаще всего зависит от целей, преследуемых при контакте с больным наркоманией: добиться исключения наркотика из жизни больного или уменьшить токсическое воздействие на организм больного путем переориентации на поддерживающую терапию легальными опиатами с отказом от нелегальных.

Анализ доступных литературных источников, освещающих опыт лечения абстинентного синдрома, показывает, что до настоящего времени в мировой практике нет единого подхода к решению этой сложной задачи. Объяснить это можно различными взглядами на наркоманию как в социальном, так и в профессиональном медицинском (биологическом) подходе. Поиски практичных, недорогих простых и эффективных терапевтических подходов до настоящего времени не дали оптимальных результатов. Наоборот, более эффективные подходы оказываются и наиболее сложными и приобретают комплексный характер.

Обобщенно, на современном этапе фармакологической базой детоксикации в обоих подходах служит **нейропсихофармакокомплекс**.

В одних случаях – это использование сочетания фармакологических компонентов симптоматической и патогенетической направленности в рамках так называемой «**психофармакологической модели**», которая не теряет своей актуальности при детоксикации и лечении абстинентного синдрома во многих странах мира.

В других – построение фармакотерапии «вокруг» стержневого фармакологического компонента. Такие стержневые **препараты** условно подразделены на три группы:

- а) группа опиных агонистов (метадон, LAAM, героин),
- б) группа опиных агонистов-антагонистов (бупренорфин),
- в) группа опиных антагонистов (налоксон, налтрексон).

Необходимо подчеркнуть, что речь идет именно о **стержневом** фармако-терапевтическом **компоненте** многих современных методов, а не о **монотерапии**, идея которой нам представляется утопичной с учетом решения сложней-

ших терапевтических задач, предъявляемых необходимостью коррекции генерализованного системно-оргannого дисбаланса у больных наркоманией. Существует необходимость курации коморбидности в абстиненции, требующей применения психотропных средств для редукции аффективных, депрессивных и тревожных признаков, характерных для наркомании. Или, при использовании прямых антагонистов, требуются фармакотерапевтические компоненты как для непосредственного проведения детоксикации (седация, наркоз и т.д.), так и для сопряженного лечения следовых проявлений абстиненции после рапидной детоксикации.

В последние годы появились разработки патогенетической детоксикации и лечения опиynого абстинентного синдрома с использованием аминокислотных композитов, которые, на наш взгляд, перспективны в качестве дополняющей терапии, учитывая их корригирующую направленность на метаболический дисбаланс.

Тезисное представление подходов мировой наркологической практики к детоксикации и лечению опиynого абстинентного синдрома в данной преамбуле обусловлено почти непосильной задачей «втиснуть» в рамки формальной систематизации огромный разброс современных терапевтических подходов, приводимых более подробно ниже. Мы приняли для изложения **схему систематизации по базовому принципу отмены наркотика – литический и abortивный**, с освещением основных фармакотерапевтических компонентов, используемых на современном этапе в нейропсихофармакотерапевтическом комплексе.

Основа обоих вариантов отмены наркотика была заложена более ста лет назад.

Естественно, за более чем столетний период времени и литический, и abortивный подходы к лечению больных наркоманией претерпели радикальные изменения. Осталась лишь сама идея **одномоментной (abortивной) отмены наркотика** с последующим стационарированием больного и идея **постепенной отмены наркотика при литическом варианте**.

Достижения фармакологической науки привели к разработке **микст-вариантов**, когда на первом этапе лечения резко отменяют наркотик, используя рапидные методы детоксикации (так называемый «детокс»), стабилизируют состояние больного, а затем переводят на заместительную терапию легальными агонистами опиатов с постепенным снижением дозы до полного прекращения их приема.

Литическая отмена наркотика: краткий обзор методов, фармакологическая база

Литический вариант отмены был предложен Крафт-Эбингом в 1897 году и предусматривал постепенное снижение дозы наркотика в течение 2–6 недель. Однако выявившийся недостаток – длительное сохранение симптомов абстиненции, явился препятствием к распространению в то время этого метода. В. М. Шпак (1949) использовал постепенное снижение дозы морфина с заменой его нарастающими дозами сернокислой магнезии, используя ее синергизм с морфином.

Последующие годы характеризуются совершенствованием метода, что стало возможным в связи с достижениями фармакологической науки.

Литический вариант детоксикации имеет широкий разброс подходов. Он базируется на использовании опийных агонистов – метадона, LAAM, героина, а также опийного агониста-антагониста – бупренорфина.

Сам литический принцип имеет качественно иное содержание при наличии легальных опийных агонистов. При высокой мотивации больного на отказ от наркотизации литическую отмену проводят в рамках схемы: постепенное снижение потребности в нелегальном наркотике путем титрованной замены его легальным агонистом, стабилизация состояния больного, затем постепенное снижение дозы легального агониста до полного отказа от него.

Непосредственной медицинской целью литического снижения дозы является устранение риска развития синдрома острой депривации. Иными словами, абстинентный синдром при литической отмене наркотика не развивается. Но после литической отмены проблема психической зависимости остается актуальной, и на ее решение должны быть направлены согласованные усилия специалистов многих сопряженных служб, как медицинских, так и социальных.

Наиболее богатый опыт литической отмены опиатов связан с использованием для этих целей метадона.

Примечание. Названия нижеприводимых метадона, LAAM-а, бупренорфина, клофелина, налоксона, налтрексона, данные в скобках после русского варианта, взяты из международного справочника психотропных препаратов: Psychotropics, 2000/2001, Lundbeck S.A., Belgium, Bruxelles.

Метадон (methadone HCL, 6-dimethylamino-4, 4-diphenyl-3-heptanone HCL) является синтетическим агонистом опиатов с направленностью действия, идентичной морфину. Метадон хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте вне зависимости от формы приема (напр. микстура, порошок, таблетки). Био-

доступность – от 80 до 90%. Период полураспада метадона – 24–36 часов со значительным разбросом у разных людей в зависимости от активности метаболических процессов (10–80 часов). Биотрансформация метадона осуществляется в основном в печени. Из организма выводится в виде метаболитов с мочой и калом (Ward et al., 1998; Humeniuk, 2000 по: A. Verster et al., 2001).

Эти свойства метадона важны, так как делают возможным его пероральное применение с поддержанием стабильного уровня в плазме крови в случае регулярного приема 1 раз в день. Но, с другой стороны, при лечении надо всегда учитывать его взаимодействие (при его определенной концентрации в крови) с препаратами для лечения ВИЧ-инфицированных, с антибиотиками, с некоторыми антиэпилептическими и противотуберкулезными препаратами.

Метадон формирует перекрестную толерантность с другими опиатами за счет блокады опиоидных рецепторов. Он может выступать в роли химического заменителя героина или других опиатов.

Побочные эффекты метадона проявляются на нейровегетативном и психологическом уровнях. Самые частые – это: повышенная потливость, запоры, нарушения сна, нарушения в сексуальной сфере, снижение концентрации внимания. При использовании совместно с героином метадон блокирует эффект последнего, поэтому существует большая опасность передозировки героина с крайними исходами. При реализации метадоновых программ больные должны быть обязательно предупреждены об опасности подобного сочетания. Метадон противопоказан пациентам, имеющим зависимость от более слабого наркотика, такого, как меперидин или кодеин.

Заместительная (поддерживающая) терапия с использованием метадона была впервые осуществлена в конце 50-х годов XX века в Канаде. Через 10 лет ее начали использовать в США. К тому же периоду относится начало использования метадоновой терапии в Европе – в Швеции, Нидерландах, Дании; в 70-х – в Финляндии, Португалии, Италии; в 80-х – в Австралии, Испании; в 90-х – в Ирландии, Германии, Греции и во Франции.

Сейчас, судя по последним публикациям, на метадоновом лечении в разных его вариантах находятся более полумиллиона опиоманов. Как правило, лечение проводится в рамках государственных программ под эгидой специальных Комиссий ООН. О размахе популярности заместительной (поддерживающей) терапии метадоном в мире свидетельствует статистика, отраженная в отчетах ООН. Например, в 1997 г. было произведено 9742 кг метадона, из них 8321 кг был использован в рамках государственных программ метадоновой терапии (Отчет ООН, 1999 г., по: A. Verster, E. Buning, 2001).

Длительность терапевтического использования метадона и пристальное

внимание к результативности лечения героиноманов в течение более полувека позволяют оценить его положительные и отрицательные стороны.

При анализе обширной литературы по вопросам детоксикации и лечения последствий опийной зависимости хотелось бы обратить внимание на нюансы терминов, используемых при литической терапии. Эти нюансы четко обозначены терминологическими стандартами, предложенными ВОЗ в 1990 г. в рамках метадоновых программ:

- 1) *краткосрочная отмена*: снижение доз в течение 1 мес. максимум;
- 2) *долгосрочная отмена*: снижение доз в течение более 1 мес.;
- 3) *краткосрочная поддержка*: стабильная доза в течение 6 мес. максимум;
- 4) *долгосрочная поддержка*: стабильная доза в течение более 6 мес.

(по: A. Verster, E. Buning, 2001).

В первых 3 позициях перечисления стандартов речь идет о заместительной литической терапии в рамках короткой или удлиненной детоксикации, четко ориентированной на отказ от опиатов. Что касается 4-го варианта, то его следует отнести к *поддерживающей* терапии на неопределенный срок. В приложении к наркомании это может быть интерпретировано как «не мешать больному болеть» и помогать ему легальной выдачей наркотика, признавая больного практически неизлечимым. Как больной сахарным диабетом всю жизнь получает инсулин, так больной наркоманией должен получать как лекарство причитающуюся ему дозу легального наркотика. Тем не менее практикой доказано, что продолжительное применение метадона может помочь больным наркоманией не только сократить дозу нелегальных наркотиков, но и совсем отказаться от них благодаря метадону или другому агонисту. При этом образ жизни больного становится более стабильным, полностью сохраняется работоспособность, больные могут заниматься умственным и физическим трудом.

Стартовая доза метадона при любом варианте терапии находится в прямой корреляции с уровнем опийной зависимости и дозой героина: чем выше зависимость и доза нелегального наркотика, тем выше доза замещающего его метадона. В общепринятых рекомендациях она колеблется от 10 до 30 мг и при сильной зависимости – от 25 до 40 мг.

Следует учесть, что слишком высокая стартовая доза чревата интоксикацией организма вплоть до летального исхода, низкая доза неэффективна и может спровоцировать синдром депривации. Вот почему при начале программы метадоновой терапии до момента стабилизации дозы больной должен находиться под наблюдением, и при появлении признаков синдрома депривации дозу метадона увеличивают методом титрования в лимитах 5–10 мг, но суммарное увеличение дозы не должно превышать 20 мг за первую неделю наблюдений.

ния. В последующие несколько недель дозу метадона продолжают осторожно увеличивать до ее стабилизации. Ежедневная доза считается стабилизированной, когда она достаточна, чтобы предотвратить появление признаков синдрома депривации и попытки пациента «дополнить» метадон нелегальным наркотиком. Контрольным тестом является анализ мочи на содержание опиатов.

Размер дозы метадона зависит еще и от индивидуальных метаболических способностей организма. Есть пациенты с ускоренным метаболизмом и с более коротким временем выведения метаболитов. У них доза метадона должна быть несколько выше и назначаться дробно в течение дня (D. Touzeau, J. Bouchez, 1999).

Обычная стабилизированная доза находится в лимитах 60–120 мг. Но следует сразу оговориться, что эта средняя доза часто является гипотетичной. Как показывают материалы дискуссий по результатам оценки эффективности и рентабельности метадоновых программ во время конференции AMTA (American Methadone Treatment Association) в Чикаго (1997 г.), часто уровень дозы колеблется в более высоких лимитах – 200–580 мг. Активные пользователи метадоновых программ настаивают на необходимости высоких доз метадона для обеспечения должного эффекта «достаточности» и противостояния нелегальному приему героина, что делает государственные программы метадоновой поддержки нерентабельными (F. Arnold-Richez, D. Touzeau, 1997).

Детоксикация с использованием метадона. Детоксикация – это сложный процесс, включающий в себя наблюдение и поддержку пациента с погружением его в удобные условия с соответствующим лечением и уходом. Она может быть проведена амбулаторно, в дневном стационаре или в стационарных условиях. Однако при продолжительном стаже наркотизации и высоком уровне терапевтических проблем больные должны быть госпитализированы. Доказано, что детоксикация в стационаре может проводиться за менее короткий срок и быть более эффективной. Сторонники метадоновой детоксикации отмечают положительные стороны этого подхода. Конечной целью детоксикации является достижение пациентом состояния, свободного от наркотической зависимости.

Когда пациент находится на стабильной дозе метадона и имеет твердые установки на отказ от героина, а также мотивации на здоровый образ жизни, приступают к литической отмене метадона по индивидуальной программе. Доза снижается минимально и постепенно, например по 5–10 мг каждые 2 недели, до уровня 30–40 мг. Дальнейшее снижение приостанавливается на 2–3 недели с возобновлением процедуры еще более осторожно – по 5 мг в месяц до полного отказа от метадона. Как правило, даже при высокой мотивации пациентам трудно пересечь нулевой барьер, поэтому они часто остаются длитель-

но на поддерживающей дозе метадона. Всю программу отмены метадона осуществляют с тщательным мониторингом субъективных и объективных симптомов. Мочевой тест на опиаты проводится спорадически с согласия пациента, но без предупреждения о дате анализа.

Нет ясности в отношении продолжительности метадоновой детоксикации (Л.С. Фридман с соавт., 1998). В доступных литературных источниках описываются различные сроки ее проведения. В США (F. A. Alling, 1992) применяются две схемы: *длительная детоксикация*, продолжительностью не более 180 дней, и *короткая детоксикация*, продолжительностью не более 30 дней. В большинстве штатов США метадоновую детоксикацию проводят в течение 21 дня. Показано, что достигают реабилитации в основном пациенты, прошедшие многочисленные циклы лечения (Л. С. Фридман с соавт., 1998).

Продолжающаяся до настоящего времени легальная выдача больным наркоманией метадона с современных позиций оценивается разными специалистами неоднозначно. С одной стороны, узаконенный прием метадона сокращает число случаев употребления нелегальных наркотиков, снижает количество правонарушений; у пациентов восстанавливается социальная активность, они возобновляют учебу в школе, начинают работать; улучшается общее состояние их здоровья, появляется желание продолжить лечение от наркотической зависимости до полного восстановления и возвращения к нормальной жизни; в основном оправдываются затраты на проведение метадоновой поддерживающей терапии (П. Д. Шабанов, О. Ю. Штакельберг, 2001).

С другой стороны, ставятся под сомнение возможности метадона как средства лечения наркомании, поскольку он сам вызывает наркотическую зависимость. «На Комиссии ООН по наркотическим средствам неоднократно говорилось, и это в настоящее время принято как бесспорный факт, что применение метадона нельзя рассматривать как лечение: это всего лишь замена одного наркотика другим. Постепенно, к 1970 г. Комиссия получила большое количество научных данных, обосновывающих тяжелые последствия применения метадона. Так, было отмечено много случаев нарушения функций легких, появления состояния удушья, резких отеков, нарушения сна, ночных кошмаров. Как отмечали американские ученые Клейнбор и Баден, серьезной проблемой, особенно среди молодых наркоманов, принимающих метадон, стали случаи с летальным исходом, которые возникали в результате случайных передозировок. На одной из конференций в Вашингтоне было отмечено, что число смертельных случаев от метадона превысило число смертельных случаев от героина. Было отмечено также, что большинство пациентов из отобранных для исследования групп, несмотря на дачу метадона, систематически или периодически продолжали упот-

реблять героин. Как заметил американский ученый Допс, при лечении метадон «один наркотик лишь заменяется другим и не стимулирует отказ от наркотиков вообще» (Э. А. Бабаян, 2001). По исследованиям Cooper (1983), 82% героиноманов возвращаются к приему героина самое большое через 10 месяцев после прекращения лечения метадон (D. Touzeau, J. Bouchez, 1999).

Неэффективность этой программы и одновременно поддержка подхода, определяющего легальную выдачу больному наркотика, привели к тому, что на сессии Комиссии ООН в 1994 г. представитель Швейцарии сделал официальное заявление, что его правительство намерено провести новый эксперимент – *выдачу героина героиноманам* (Э. А. Бабаян, 2001). Организованная в апреле 1994 года Министерством здравоохранения Великобритании группа Таск Форс в своем обзоре служб по работе с наркотической зависимостью также отметила получение достоверных данных и наличие сообщений в международной литературе, где говорится, что «фармацевтический героин является опиатным лечебным препаратом и имеет значительные преимущества перед метадон, принимаемым оральным способом. Несмотря на то, что существуют различия между героин и метадон с точки зрения продолжительности действия и проявлений абстинентных синдромов, основное различие заключается в том, что героин является внутривенным наркотиком, а метадон пероральным».

Естественно, такой подход к решению проблемы лечения наркомании не является рациональным в связи с продолжающейся интоксикацией организма больного и постепенным ухудшением состояния его здоровья. Выдачей «метадонного пайка» решается не медицинская, а социальная задача, такая, как снижение преступности. Кроме того, группа Таск Форс также отметила, что метадон, как и любой другой наркотик, вызывает привыкание и развитие абстиненции, которая в отличие от героиновой «достигает своего пика в течение 4–6 дней, а проявление симптомов незначительно сокращается в течение 10–12 дней».

Эти значительно более выраженные персистирующие проявления метадонной абстиненции мы наблюдали и у наших больных. Более того, у «метадонманов» даже при длительной ремиссии после лечения спорадически возникают приступы псевдоабстиненции с мучительными болями в крупных суставах нижних конечностей.

Лечение опийной наркомании по указанным методам оказалось малоэффективным (Е. С. Сеная, W. Dorus, C. V. Showaltier, 1981; Maddux, Desmond, Esquiwe, 1980 и др.). Оценивая результаты метадонной детоксикации, используемой в различных учреждениях, R.L. Hubbard et al. (1989) отметили, что лечение 10 тысяч больных по 40 метадоновым схемам дало малые различия в результатах лечения. Положительными аспектами этих методик следует считать: 1) снижение рис-

ка опасности ВИЧ-инфицирования (отсутствие шприцевого введения наркотика); 2) стационарное лечение, результаты которого более значительны, чем амбулаторные: 51% больных, леченных в отделении наркотической зависимости (Drug Dependence Unit), через 6 месяцев после выписки не принимали наркотиков (M. Gossop et al., 1989); 3) успешность лечения в региональном анонимном товариществе (Anonymous Fellowship) на фоне метадоновой программы. Хорошие результаты сохранялись в большинстве таких товариществ в течение года после окончания лечения (A. Johns, 1994).

Несмотря на то что описанная выше литическая метадоновая детоксикация вызывает значительный интерес, мы не останавливаемся на ней более подробно в связи с тем, что использование метадона запрещено законодательно во многих постсоветских республиках.

Считаем, что данная методика со всеми ее положительными свойствами не должна использоваться в лечении наркологических больных, имеющих вторую стадию опийной наркомании, поскольку назначение больному метадона является лишь заменой наркотика и не решает медицинскую проблему этих больных. Метадон может быть использован и его применение более оправданно у инкурабельных наркологических больных, когда отмена наркотика для больного является смертельно опасной.

Отрицательные стороны, характерные для детоксикации, проводимой метадоном, заставляют искать новые препараты для улучшения результатов лечения больных наркоманией.

Другим легальным агонистом опиатов, уступающим по популярности метадоноу, но довольно широко известным, является фактический его аналог – LAAM.

LAAM (levo-alpha-acetylmethadol, levomethadyl acetate HCL) – анальгетический синтетический агонист опиатов морфинного типа, близкий к метадоноу. Был изучен в основном в 70-е годы в качестве альтернативы метадоноу. Его главное преимущество в сравнении с метадоном – больший период полураспада (48 часов), что позволяет принимать его через довольно длительный интервал времени. Исследователи подчеркивают, что лечение LAAMом безопасно и, по меньшей мере, так же эффективно, как лечение метадоном при опийной зависимости. Тем не менее надо принять во внимание кумулятивную способность препарата. Если пациенты переходят с поддерживающей терапии метадоном на LAAM, то его доза должна превышать в 1,2–1,3 раза поддерживающую дозу метадона, но не больше 120 мг. Рекомендовано начинать лечение LAAMом в начале недели (понедельник, вторник) с увеличением дозы на 15–40% к концу недели (A. Verster, E. Buning, 2001).

Любопытно, что LAAM, официально принятый в 1993 г. к использованию в США в поддерживающих программах, не получил широкого признания. Из 212 одобренных программ только 23 реализуются. Между тем, по мнению американских наркологов, этот препарат хорошо адаптирован к нуждам амбулаторных больных наркоманией, которые могут сами регулировать свои визиты в центр лечения без риска использования черного рынка наркотиков или отказа от метадона.

За исключением беременных или кормящих женщин, а также подростков младше 18 лет, LAAM может быть рекомендован любому опиоману.

Заместительная терапия проводится больным централизованно назначением препарата 3 раза в неделю, начиная с 20–40 мг с увеличением на 5–10 мг до средней дозы 60 мг в будние дни, и 80 мг – в пятницу с учетом предстоящего 2-дневного уик-энда. Как отмечено в исследованиях (V. Ling, 1996), было доказано, что доза LAAM от 60 до 100 мг, предписываемая 3 раза в неделю, снижает нелегальное потребление наркотика на 15–20%, что сравнимо с дозой 50–100 мг метадона.

Толерантность к LAAMу и реакция пациентов на лечение являются полностью идентичными таковым при лечении метадоном (F. Arnold-Richez et al., 1997).

Кроме перечисленных выше агонистов опиатов – метадона и LAAMa, больные охотно соглашаются на лечение в рамках программ на базе бупренорфина.

Бупренорфин (др. названия: Anorfin, Buprenex, Buprex, Burondal, Prefin, Subutex, Temgesic) – опиный дериват тебаина, частичный μ -опиоидный агонист и κ -опиный антагонист. Он использовался во многих странах для снятия боли. Бупренорфин имеет эффекты, аналогичные морфинным препаратам, с перекрестной толерантностью с другими опиатами. Используется особенно в случаях, когда пациентов не рекомендовано лечить полным агонистом, таким, как метадон. Его двойственные свойства – частичного агониста μ и антагониста κ делают использование бупренорфина менее рискованным с позиций передозировки, как это происходит с метадоном, и он охотнее принимается больными при лечении по сравнению с чистыми опиатами.

Детоксикация с использованием бупренорфина является потенциально более легкой, есть продуктивный клинический опыт применения данного препарата во многих странах. Он зарегистрирован как основной препарат для лечения опиной зависимости во Франции и Португалии под названием субутекс (Subutex). Вполне вероятно, что он найдет свое место в качестве альтернативной фармакотерапии при лечении опиной зависимости (Mattick et al. по: Ward et al., 1998).

Исследования показали, что бупренорфин так же эффективен, как мета-

дон в качестве средства для снижения потребления нелегальных опиатов, а также для проведения поддерживающей терапии пациентов и купирования компульсивного влечения к употреблению героина. Кроме того, благодаря двойственности свойств бупренорфин имеет меньший риск передозировки, чем метадон, который может вызвать угнетение дыхания даже у здоровых. Наконец, действие бупренорфина в качестве частичного агониста μ и антагониста к теоретически делает отмену этого средства менее болезненной, чем отмену чистых агонистов, таких, как метадон и героин. Но это предстоит еще подтвердить дополнительными специальными исследованиями.

Нежелательным свойством бупренорфина является то, что он вызывает эйфорию и эффекты, сходные с опийными препаратами. Это делает его потенциально опасным в плане злоупотребления, в частности, когда он вводится подкожно, внутривенно или интраназально. Уже отмечаются злоупотребления бупренорфином в нескольких странах, включая Австралию, Францию, Финляндию, Новую Зеландию, Швецию и Испанию.

Тем не менее следует отметить, что некоторые страны предпочитают строить программы поддерживающей терапии героиноманов на бупренорфине. Например, во Франции в 1997 г. на поддерживающей терапии метадоном находились 5 тыс. пациентов, в то время как в рамках программы с использованием бупренорфина (Subutex) – 45 тыс. пациентов (D. Touzeau, J. Bouchez, 1999).

Преимуществом бупренорфина является его свободное предписание любым лечащим врачом, в то время как метадон распределяется только специализированными лечебными учреждениями. Это означает, что структура использования бупренорфина в поддерживающей терапии значительно более гибкая, чем при метадоне (A. Verster, E. Buning, 2001).

Обычная доза бупренорфина составляет 8 мг. Но, как показали исследования (W. Ling, 1996 по: F. Arnold-Richez et al., 1997), мочевые тесты на содержание нелегальных опиатов часто бывают положительными. Наличие положительных мочевых тестов может говорить только о том, что больные, находящиеся на лечении бупренорфином (8 мг), ищут дополнения к легальному опиату на черном рынке. Названная доза недостаточна, и исследователи настаивают на увеличении дозы в 2 раза, то есть – 16 мг (F. Arnold-Richez, D. Touzeau, 1997).

Следует отметить, что детоксикация с использованием бупренорфина протекает мягче, с меньшей эмоциональной напряженностью. При купировании абстинентного синдрома на фоне бупренорфина соматовегетативная симптоматика слабо выражена, за счет чего снимается эмоциональная напряженность. Как было отмечено выше, применение препарата может вызвать зависимость,

но в этом случае при депривации абстинентный синдром минимален. Вероятно, это обусловлено очень медленной диссоциацией комплекса «лиганд – рецептор».

Двойственность действия бупренорфина (агонист – антагонист) обеспечивает ему сочетание преимуществ метадона (больные охотно соглашались на лечение) и налтрексона (подавляет героиную эйфорию). Иногда при детоксикации бупренорфин сочетают с налтрексоном.

T. Kosten et al. (1990) заметили, что при назначении больным смешанного опиата – бупренорфина – абстинентные симптомы у больных проходят быстрее, чем при назначении чистого агониста.

Поскольку литическое снижение дозы наркотика также проводится при включении в терапию абстинентных проявлений альфа-2-адреноблокатора – *клонидина* (*клофелина*), то целесообразно привести здесь его характеристику, тем более что этот препарат стал особенно популярен при разных вариантах детоксикации. Выявленная способность клонидина купировать пристрастие, снижать чувство тревоги, ажитацию, мышечные боли послужили причиной использования его для детоксикации героинзависимых больных.

Клофелин (др. названия: Clonidine, Adipress, Apo-Clonidine, Barclyd, Caprysin, Catanidin, Catapres, Catapres(s)an, Clonisin, Clonistada, Dixarit, Haemiton, Klofelins, Mirfat, Novo-Clonidine, Nu-Clonidine, Paracefan, Tenso-Timlets) введен в наркологическую практику в начале 70-х годов при лечении абстинентного синдрома (J.J. Lipman, P.S. Spenser, 1978). Kleber (1981) для детоксикации клонидином, проводимой у героиноманов перорально, использовал дозу препарата от 16 до 20 мкг/кг в сутки, разделенную на три приема – в 8, 16, 23 часа с 1-го по 3-й или 4-й день лечения. С 4-го или 5-го дня по 6-й или 7-й проводилось плавное снижение дозы до прекращения выраженных проявлений абстиненции. Эффективность его применения более значима у больных без выраженной физической зависимости. Клонидин оказывает стимулирующее влияние на адренорецепторы норадренергических нейронов области Locus coeruleus и этим ослабляет клинические проявления опийного абстинентного синдрома. Посредством стимуляции альфа-2-адренорецепторов (обратный захват норадреналина) он снижает симпатическую гиперстимуляцию, присущую опийному синдрому отмены, и устраняет его проявления (W. Bond, 1986). Вегетостабилизирующее, а также анальгетическое действие клофелина не уступает по силе морфину. Характерной особенностью препарата является также отсутствие угнетения симпатической активности, обусловленной стимуляцией хеморецепторов или гипотензивными веществами. Клофелин не воздействует на опиатные рецепторы, но находится во взаимоотношении с адренергической системой,

которая, в свою очередь, тесно связана с **эндорфинной системой**. Использование эффективных доз клофелина приводит к снижению ажитации, мышечных болей, чувства тревоги. Он полностью устраняет тошноту, рвоту, диарею.

Понижение внутриглазного давления, уменьшение или снятие соматовегетативных проявлений опийной интоксикации, снижение чувства страха, купирование сердечно-сосудистых расстройств (снижается центральная адренергическая активность) дают возможность применять этот препарат у больных наркоманией с хорошим клиническим эффектом. Его седативный эффект связан с повышением порога возбудимости ретикулярной формации мозга (Gogolax, Stumpfe, 1966, цит. по: В. В. Закусов, 1978).

В литературе широко обсуждается обезболивающее действие клофелина. Это свойство используется при лечении острых и хронических болевых синдромов. Установлено, что клофелин в дополнении к стандартным средствам анестезиологического пособия повышает эффективность торможения гипердинамических сосудистых реакций у пациентов в процессе ларингоскопии и интубации трахеи (V. Ghignone et al., 1986; S. Helbo-Hassen et al., 1986 и др.).

В настоящее время имеются веские доказательства сопряженного участия опиоидергических и адренергических механизмов в регуляции болевой чувствительности. Выявлено усиление болеутоляющего эффекта при совместном применении наркотических анальгетиков и адренопозитивных соединений (А. А. Зайцев, 1984, K. Drasher, H. Fields, 1986; G. Wilcox et al., 1987; C. Post et al., 1988 и др.). Взаимодействие этих систем осуществляется через разные рецепторы, но затем запускается общий адренергический механизм (А. А. Зайцев, Ю. Д. Игнатов, 1990). Отмечается, однако, обезболивающее действие клофелина и при его монокомпонентном использовании, причем наступающее обезболивание выражено сильнее, чем при введении морфина.

Экспериментальные работы, проведенные профессором А. А. Зайцевым, показали, что налоксон, резко уменьшающий болеутоляющий эффект морфина, не вызывал снижения антиноцицептивного действия клофелина. При приеме внутрь 200 мкг клофелина действие наступает через 90–120 минут и сохраняется в течение 4 часов. Для снижения проявлений опийной абстиненции доза клофелина составляла 1 мкг/кг/час. Поскольку вводимый внутривенно налоксон не снижает обезболивающего действия клофелина, последний может быть использован как анальгетик при быстрой опиоидной детоксикации, когда антагонисты опия вызывают бурную абстинентную реакцию. Это свойство клофелина послужило основанием для его применения в ультрабыстрой опиоидной детоксикации, описываемой ниже, и для купирования болевых проявлений синдрома отмены при литическом подходе (W. Bond, 1986, цит. по: В. А. Михайлович и Ю. Д. Игнатов, 1990).

Клинические перспективы применения клофелина обусловлены тем, что: 1) клофелин не уступает морфину по анальгетической активности, скорости и длительности болеутоляющего эффекта при различных парентеральных способах; 2) в отличие от морфина нормализует нарушение кровообращения при боли и не нарушает объемных и скоростных показателей дыхания; 3) толерантность к болеутоляющему действию клофелина развивается значительно медленнее, чем к действию морфина, клофелин сохраняет свое действие у животных, толерантных к морфину; 4) необоснованна опасность одновременного развития клофелиновой анальгезии и гипотонии.

В нашей клинической практике клофелин используется в лечении острой фазы опийной абстиненции уже в течение нескольких лет, и мы по достоинству оценили его положительные качества. К более подробному представлению свойств препарата мы вернемся в главах, где описываем свой опыт лечения наркомании.

Абортивная (одномоментная) отмена наркотика: краткий обзор методов, фармакологическая база

Абортивные варианты детоксикации получили широкое распространение в наркологической практике благодаря их соответствию требованиям времени, динамичности в купировании абстинентных проявлений, патогенетической направленности и возможности более быстрого достижения адекватности больного наркоманией для дальнейшей терапии коморбидных психопатологических нарушений и проведения психосоциальной реабилитации.

Абортивный вариант еще в 1876 г. предложил E. Lewinstein. Остро развивающийся абстинентный синдром явился причиной для госпитализации и стационарного лечения больного с постоянным врачебным наблюдением. Сторонники этого метода отмечают его эффективность, обращая внимание на быстрое купирование тяжелых симптомов абстиненции (4–5 дней) с последующим выздоровлением. Но при этом возможно развитие тяжелых опасных осложнений – коллапсов, психозов (А. Эрленмейер, П. Солье, 1899; K. Bonhoeffer, 1920). Для купирования острой абстинентной симптоматики и создания «комфортных условий» для больного после отмены наркотика на период редукции абстиненции британский врач N. Macleod применил в 1897 г. большие дозы бромидов, вызывая бромидный сон (the bromide sleep), быстро переходящий в наркоз, давая таким путем больным возможность незаметно для них пройти через период морфинной абстиненции (А.Г. Иванов-Смоленский, 1965).

Эта же тенденция просматривается в лечении наркологических больных на современном этапе, когда используется одномоментная отмена наркотика.

Малая эффективность литической детоксикации, проводимой метадоном, развитие пристрастия к метадону, выявленные положительные стороны агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов, в частности бупренорфина, альфа-2-адреноблокаторов (клонидина), а также появление нового класса препаратов – «чистых» антагонистов (блокаторов) опиоидных рецепторов (налоксона, налтрексона) привели к разработке нового подхода.

Появились «модные», так называемые рапидные методы («детокс»), такие, как пероральный прием клонидина (Н. Kleber, 1981) или сочетание клонидина с налтрексоном (С. Riordan, Н. Kleber, 1980; Charley et al., 1986). R.B. Reznick et al., (1977) использовали повторные инъекции налоксона для ускорения процесса абстиненции. М. Gold et al. (1978) применили сочетание клонидина и бензодиазепинов для смягчения синдрома отмены.

Стало возможным проведение быстрой опиоидной детоксикации (Rapid Opioid Detoxication), когда дополнительно с клонидином используется налоксон или налтрексон; и ультрабыстрой опиоидной детоксикации (Ultra-rapid Opioid Detoxication), когда применение опиоидных антагонистов сочетается с проведением общего обезболивания и искусственной вентиляции легких или с глубокой седацией. Причем эти варианты могут быть использованы у больных, имеющих и метадоновую зависимость (Н. Kleber, 1981; Charley et al., 1986). При этих методах для смягчения симптомов абстиненции авторы применяли клонидин (клофелин) или лофексидин, а также «чистые» опиоидные антагонисты – налоксон и налтрексон. Прямые антагонисты, блокируя опиоидные рецепторы, помогают в короткий срок значительно снизить выраженность абстинентной симптоматики. При блокаде опиоидного рецептора антагонистом на фоне хронического приема опиатов выброс дофамина увеличивается и постсинаптическая нервная клетка находится в состоянии гиперметаболизма (увеличение в 5 раз по сравнению с исходным), длящегося после приема налоксона 5–6 часов. После этого процесс гиперактивности голубого ядра снижается до нормального уровня в течение 72 часов. Причина гиперметаболизма при освобождении опиоидного рецептора от агониста конкурентным антагонистом связана как с повышенным выбросом дофамина, так и с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов. Установлено, что в течение процедуры ультрабыстрой детоксикации плазменный уровень адреналина увеличивается в 30 раз, а норадреналина в 3 раза. Поэтому в первые сутки после процедуры рекомендуется использовать клофелин в дозе 2 мкг/кг/час (А. В. Бутров, С. Г. Цимбалов, 1999). Он оказывает стимулирующее влияние на адренорецепторы норадренергичес-

ких нейронов области Locus coeruleus и этим ослабляет клинические проявления опийного абстинентного синдрома.

Налоксон (др. названия: Adco-Naloxen, Intrenon, Nalone, Naloxonium Hydrochloridum, Narcan, Narcan Depot, Narcan Neonatal, Narcanti, Temgesic nX, Zynox) – конкурентный антагонист мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов. Предупреждает или устраняет действие как эндогенных опиоидов, так и экзогенных наркотических анальгетиков и их суррогатов. Введением опиатов в увеличенных дозах можно ослабить или устранить действие этого антагониста. Налоксон мало эффективен как антагонист трамадола, не устраняет в полной мере эффекты бупренорфина. При внутривенном введении эффект развивается в течение первых двух минут, при внутримышечном и подкожном – через несколько минут. Продолжительность действия от 30 минут до 4 часов в зависимости от дозы и пути введения. Период полураспада составляет около часа. Препарат подвергается метаболизму в печени и выводится через почки. Показанием к применению является острое отравление наркотическими анальгетиками и другими препаратами, в механизме токсического действия которых имеется опиатный компонент (опийные суррогаты, метадон, пентазоцин, бупренорфин и др.). Кроме того, он используется для диагностики опийной зависимости. При наличии опийной зависимости у пациента после введения налоксона развивается абстинентный синдром. При остром отравлении опиатами начальная доза препарата составляет от 0,4 до 2,0 мг внутривенно. Если ожидаемого эффекта не наступило, через 2–3 минуты введение налоксона можно повторить. Отсутствие восстановления сознания и продолжающиеся дыхательные расстройства после введения налоксона указывают на ненаркотическую природу наступившего тяжелого состояния. В терапии абстинентного синдрома налоксон применяется в сочетании с клофелином и налтрексоном. По сравнению с монотерапией клофелином сочетания клофелин+налоксон и клофелин+налтрексон укорачивают период детоксикации и не обостряют клиническую симптоматику. По сравнению с метадоновой детоксикацией при включении в комплекс лечения налоксона укорачивается период дискомфорта синдрома отмены.

Налтрексон (др. названия: Antaxon, Celupan, Nalorex, Narcoral, Nemexin, Revia, Trexan, Trexan-Nemexin) – прямой антагонист μ -опиоидных рецепторов. Его стимулирующее действие на опиоидные рецепторы выражено слабо, хотя у некоторых больных он вызывает миоз. Налтрексон не влияет на тягу к наркотикам и не вызывает эйфории. Доза в 50 мг в течение 24 часов блокирует фармакологические эффекты, вызванные внутривенным введением 25 мг героина. При удвоенной дозе (100 мг) препарат действует до 48 часов, а при утроенной дозе (150 мг) – до 72 часов. В отличие от налоксона хорошо всасывается

ся при приеме внутрь, метаболизируется в печени и выводится через почки. Примерно 96% налтрексона абсорбируется сразу после приема. Период полураспада составляет 4 часа. В высоких дозах налтрексон не проявляет агонистических свойств, поэтому не вызывает привыкания и зависимости при длительном применении.

В настоящее время он широко используется при быстрой опиоидной детоксикации. Но при неправильно подобранной дозе налтрексон может усилить абстиненцию, поэтому при отсутствии постоянного мониторинга фармакокинетики препарата рекомендуется ограничивать его длительное применение. Передозировка налтрексона может привести к острой преципитации абстинентной клиники, нарушению дыхания и развитию коматозного состояния вплоть до смертельного исхода. У опиозависимых пациентов прием высоких доз налтрексона может вызвать острый тяжелый абстинентный синдром в течение нескольких минут.

Побочные эффекты налтрексона выражаются также в появлении артралгии, половых расстройств, аллергических реакций. Может развиваться тромбоцитопения, что чревато риском кровотечения. Гепатотоксическое действие налтрексона требует постоянного мониторинга состояния функции печени. Уменьшение порога судорожной готовности требует постоянного электроэнцефалографического контроля.

Способность налтрексона исключать эйфорию при употреблении опиатов используется одновременно и для психотерапевтической поддержки в постабстинентном периоде, когда формируется позитивная эмоциональная, трудовая и социальная мотивация для начала новой жизни.

Преимущество методики быстрой опиоидной детоксикации при включении конкурентных антагонистов опиоидов в комплекс ее проведения состоит в том, что длительность лечения абстинентного синдрома укорачивается до 3–5 дней у амбулаторных больных (S. M. Stain, T. R. Kosten, 1992; G. O'Connor et al., 1995; G. O'Connor et al., 1998).

Открытие «чистых» опиоидных антагонистов позволило создать множество схем ультрабыстрой опиоидной детоксикации – варианта, когда купировать абстинентный синдром удается за 6–8 часов в условиях выраженной седации или эндотрахеального наркоза. Необходимость применения глубокой седации или наркоза возникает в связи с развитием выраженных или даже тяжелых проявлений абстиненции при введении опиоидных антагонистов на фоне отмены наркотика.

Анализ методов детоксикации показывает, что в настоящее время значительная часть пациентов предпочитает терапевтическую программу лечения с

опиатными антагонистами (A. Seoane et al., 1997). Положительные результаты при использовании методов быстрой детоксикации, по некоторым данным, достигают 94% со снижением результатов до 74% в первый месяц после окончания лечения (E. Vining et al., 1988). Некоторые авторы, скорее всего в рекламных целях, говорят о стопроцентном положительном результате, когда при ультрабыстрой опиоидной детоксикации больной находится в палате интенсивной терапии в течение 24 часов (J. Legarda, M. Gossop, 1994).

Указанные результаты явно преувеличены, так как речь идет о непосредственном эффекте на момент купирования острых симптомов абстинентного синдрома без анализа даже ближайшего катамнеза.

Значительный интерес исследователей вызывает сравнение результатов ультрабыстрой детоксикации под глубокой седацией с таковой под наркозом с применением искусственной вентиляции легких. С. Brewer (1967) и другие авторы отмечали осложнения в виде аспирации желудочного содержимого и развития аспирационных пневмоний при сохраненном спонтанном дыхании.

Ниже приводим интересный, с нашей точки зрения, короткий обзор методов ультрабыстрой опиоидной детоксикации по обширному анализу литературных данных, опубликованному в 1997 г. С. Brewer.

Методика N. Loimer с соавт. (1988, 1989, 1990). Вводный наркоз и поддержание анестезии проводится внутривенным введением тиопентона (тиопентала натрия) или метогекситона (метогекситала). После введения сукцинилхолина осуществляется интубация трахеи, затем болюсно вводится налоксон в дозе 10 мг с последующей капельной инфузией в течение сеанса в дозе 0,4 – 0,8 мг/час. По окончании сеанса пробуждение больного наступает через 0,5 – 3–4 часа. Капельное введение налоксона продолжается 48 часов. При необходимости больному могут быть назначены бензодиазепины или другие седативные препараты перорально или внутривенно. В большинстве случаев на следующий день больные активны, но по показаниям могут наблюдаться в госпитале в течение недели.

В 1991 году авторы заменили внутривенное введение метогекситона на внутривенное введение мидазолама (дормикум). После нескольких часов внутривенной налоксоновой инфузии больные переводились на пероральный прием налтрексона. Учитывая, что период полураспада метадона продолжается от 24 до 36 часов, пациенты переводились за несколько дней до детоксикации на прием морфина, период полураспада которого составляет 3–4 часа. Это позволяло сократить срок введения и дозу налоксона. Через 24 часа после детоксикации больные были активны.

В 1993 году авторы упростили свою методику для стран третьего мира для

снижения количества используемых шприцев, внутривенных вливаний и средств для анестезии, а также уменьшения вовлечения в проведение процедуры квалифицированного медперсонала. Мидазолам назначается перорально. Налоксон распыляется интраназально, так как он хорошо проникает через слизистые оболочки носовой полости. На фоне развивающейся седации после приема мидазолама и интраназального введения налоксона больной принимает перорально 50 мг налтрексона. Для предупреждения рвоты, часто встречающейся при пероральном приеме налтрексона, назначается октредит (ондансетрон).

Методика С. Brewer (1989). Премедикация клонидином и обезболивание пропофолом (диприваном) осуществляются стандартно. После внутривенного болюсного введения налоксона через назогастральный зонд в желудок вводится 12,5 мг налтрексона для поддержания блокады опиоидных рецепторов в течение анестезии и после ее окончания.

Методика J. Legarda и M. Gossop (1994). Авторы объединили достоинства ранее используемых методик быстрой детоксикации. Они описали предлагаемую методику, заключающуюся в пероральном приеме налтрексона, ондансетрона, лоперамида, гуанфацина. Седация осуществляется внутривенным введением мидазолама. Выведение из состояния глубокой седации проводится флумазенилом. Лоперамид используется как антидиарейный препарат, а гуанфацин – альфа-2-адреномиметик (гипертензал, тенекс) – вместо клонидина. Длительность седации составляет 4 часа. Интубация трахеи не проводится несмотря на риск появления рвоты после введения налтрексона.

Методика Kutz и R.B. Reznik. За 36 часов до процедуры под язык дается опиатный агонист-антагонист – бупренорфин. Затем проводится внутривенное введение мидазолама (иногда пропофола) в дозах, вызывающих поверхностную седацию при сохраненном сознании больного. Интубация трахеи не проводится. Авторы подтверждают мнение Th.A. Kosten с соавт. (1990), утверждающих, что при применении бупренорфина для детоксикации абстинентные симптомы менее выражены, чем при применении «чистых» антагонистов. В связи с сохраненным сознанием больного и возможностью словесного контакта больной может самостоятельно проглотить налтрексон. Ускорение появления симптомов абстиненции при использовании бупренорфина в 20% случаев приводит к отказу от лечения больных по этой методике. Однако, как утверждают авторы, предлагаемая методика может быть полезна больным, которые переносят ее хорошо. Это позволяет им избавиться от физической зависимости экономно и без возможного риска.

Методика Испано-Израильской организации CITA (Center Investigation and Treatment of Addiction) представляет собой усовершенствование методики J. Legarda и M. Gossop (1994). Во время сеанса детоксикации используются

пропофол (диприван) и назогастральное введение налтрексона с последующей интубацией трахеи без проведения вспомогательной вентиляции легких.

Методика Abdel Maksaut. По свидетельству С. Brewer (1997), каирский токсиколог проводит сеанс ультрабыстрой опиоидной детоксикации с использованием 4–6-часового тиопентонового наркоза в сочетании с клонидином. Искусственная вентиляция легких начинается после перорального приема налтрексона. Для усиления обезболивания применяются пропофол и летучие анестетики. Автор методики утверждает, что остаточный седативный эффект тиопентона облегчает абстинентные симптомы. Больные выписываются из стационара через 20 часов, но по показаниям могут находиться в клинике в течение 2–3 суток.

Методика С. Brewer et al. (1995–1997). Рассматривается несколько модификаций методов, связанных с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Для анестезии обычно используется пропофол, но одновременно могут быть применены и летучие анестетики, в частности изофлюран (фторотан), по закрытому контуру, что снижает расход и пропофола, и изофлюрана и удешевляет процедуру. Экономия возмещает расходы на оборудование. Для сокращения расхода пропофола используется также «кетаминный сэндвич». Кетамин недорог и является мощным анальгетиком, кроме того, он не блокируется опиатными антагонистами. После начала анестезии пропофолом кетамин вводится в дозе 10 мг/кг. Это сокращает дозу пропофола примерно на 40%. Введение кетамина прекращается за 1 час до экстубации трахеи. За это время он выводится из организма, при этом не угнетается дыхание, что позволяет предупредить развитие аспирационной пневмонии. Внутримышечное введение кетамина позволяет использовать его при проведении катетеризации центральных вен. Внутривенно вводится налоксон, затем в желудок через назогастральный зонд – налтрексон. Это объясняется тем, что при развитии каких-либо физиологических нарушений они могут быть более легкими из-за короткого действия налоксона, чем при приеме налтрексона. Последовательность мероприятий при этой методике приводится ниже.

1. Прием обычной дозы метадона возможен накануне и в день проведения сеанса. Пациент может работать до момента поступления в палату интенсивной терапии.
2. Перед поступлением в палату интенсивной терапии проводится стандартное донаркозное обследование. Ограничивается прием пищи и воды.
3. Сразу после поступления в палату интенсивной терапии проводится премедикация клонидином и препаратом, снижающим pH желудочного сока (циметидин или омепразол).
4. Осуществляется венозный доступ (катетеризация периферической или центральной вены).

5. Контролируются состояние больного и функциональные показатели.
6. Начинается анестезия пропофолом.
7. Для стабилизации АД и ЧСС до исходного уровня используется клонидин.
8. Для предупреждения рвоты внутривенно вводится октретид.
9. Проводится катетеризация мочевого пузыря катетером Фоля на период сеанса.
10. Введение миорелаксантов и интубация трахеи. Миорелаксация обычно поддерживается на поверхностном уровне, когда возможны слабые дыхательные движения. Отсутствие миорелаксации требует более глубокой анестезии для предупреждения двигательных реакций. Однако у некоторых больных имеется высокая толерантность к седативным препаратам, что требует применения их высоких доз после введения налоксона и при гиперреактивности вегетативной нервной системы (в том числе и усилении двигательной реакции).
11. Постановка назогастрального зонда.
12. Внутривенное введение налоксона в дозе 2 мг с последующим наблюдением за больным: постоянно – ЭКГ, контроль дыхания, ЧСС, АД, контроль газов крови (SaO_2 и CO_2 в конце выдоха). Повышение АД и учащение ЧСС устраняются дополнительным введением клонидина. При отсутствии реакции на налоксон через назогастральный зонд вводится налтрексон. Дополнительная доза налтрексона вводится через час.
13. Через 4–6 часов прекращается миорелаксация. Восстанавливается адекватная спонтанная вентиляция легких. Проводится экстубация трахеи. При необходимости вводятся седативные препараты и клонидин внутривенно (при отсутствии рвоты – перорально). По показаниям назначаются противорвотные препараты. Тахипноэ является классическим симптомом опиоидного синдрома отмены и может сохраняться длительное время.

Положительные свойства анестезии при проведении сеанса детоксикации **с использованием искусственной вентиляции легких:**

- 1) глубокая анестезия (без миорелаксантов) полезна для предупреждения двигательной реакции на начальную дозу налоксона или налтрексона;
- 2) миорелаксация предотвращает двигательное беспокойство больного;
- 3) интубация трахеи исключает аспирацию слизи и рвотных масс;
- 4) при искусственной вентиляции легких возможна полноценная оксигенация.

Осложнения в постнаркозном периоде (С. Brewer, 1997). Несмотря на относительно спокойный период детоксикации, продолжающийся несколько часов после пробуждения больного, возможен ряд осложнений в постнаркозном периоде.

1. Диарея, которая может быть устойчивой.
2. Рвота может быть стойкой, продолжительностью до нескольких дней.

3. Возможно развитие *психопатологических симптомов*: *тревога* – общий феномен синдрома отмены, но может быть вызвана фармакологическими препаратами. Для ее коррекции требуется дополнительное назначение альфаагонистов, и тогда больной остается в клинике больше 24 часов. *Бессонница* подавляется иногда только большой дозой бензодиазепинов в сочетании с седативными нейролептиками. В таких случаях могут потребоваться барбитураты. *Психотические и бредовые состояния, делирий* встречаются редко. На первой неделе после сеанса детоксикации могут наблюдаться *разнообразные поведенческие реакции*.
4. В постнаркозном периоде возможны *болевые ощущения*. Авторы отмечают, что ни возраст пациентов, ни продолжительность употребления опиатов, ни доза опиатов не коррелируют с тяжестью симптомов абстиненции. Опиатная боль поражает в большинстве случаев нижнюю часть туловища. Купирование боли может быть проведено клонидином и неопиатными анальгетиками. При неэффективности этих препаратов может потребоваться дополнительное назначение бензодиазепинов.
5. Крайним осложнением при проведении ультрабыстрой детоксикации под эндотрахеальным наркозом являются **летальные исходы**. В клинике СИТА в Лондоне пациент скончался в госпитале спустя несколько часов после прекращения сеанса детоксикации. Описан летальный случай в США, когда при проведении сеанса детоксикации анестезиолог применил неиспользуемую им ранее технику анестезии. Больной умер через несколько часов после эктубации трахеи (D. Hodgins, 1997). Кроме того, описана смерть пациента через несколько часов после возвращения домой. Причина смерти при патолого-анатомическом исследовании не найдена. Высказано предположение, что причиной мог быть кокаин (известная причина внезапной смерти), принятый после детоксикации. Описан случай смертельного исхода более чем через 12 часов после купирования острых симптомов абстиненции на фоне глубокой пероральной седации (C. Brewer, 1993). San et al. (1995) сообщили о гипоксии и брадикардии, случившихся у пациента при плановой быстрой опиоидной детоксикации при пероральном приеме мидазолама. Больной выведен из критического состояния вспомогательной искусственной вентиляцией легких с интубацией трахеи. C. Brewer (1997) дает справку, что в США через 2 года после введения в практику мидазолама было сообщено о 66 связанных с ним летальных исходах. Большинство больных были пожилого возраста (Lancet, 1988). О возможности летальных исходов при проведении сеансов детоксикации под общим обезболиванием сообщают D. O'Connor et al., (1998).

Из этого следует, что методика глубокой седации с ИВЛ требует *тщатель-*

ного отбора пациентов и может быть применена только при незначительном анестезиологическом риске.

Осложнения, связанные с проведением общего обезболивания с искусственной вентиляцией легких, заставляют искать более безопасные способы проведения анестезии у больных наркоманией во время сеанса быстрой опиоидной детоксикации. Поэтому предлагаются методы глубокой седации с сохранением спонтанного дыхания.

Методика быстрой опиоидной детоксикации при седации без искусственной вентиляции легких с сохраненным сознанием больного (A. Seoane et al., 1997). Хотя метод является довольно дорогостоящим и фармакологически громоздким, ознакомление с ним в ряду перечисленных выше вариантов рапидной детоксикации представляет определенный исследовательский интерес с позиций анализа направлений поиска оптимизации лечения острой фазы абстиненции.

Показания к госпитализации.

1. Опиная наркомания DSM-III-R по классификации Американской психиатрической ассоциации.
2. Доза принимаемого больным героина 100 мг в день и выше.
3. Отсутствие сопутствующих заболеваний, подтвержденное клиническими и лабораторными исследованиями.
4. Высокая мотивация больного.
5. Письменное согласие пациента на лечение после информации о методике лечения и других терапевтических методиках, а также о возможных осложнениях в ходе детоксикации.
6. Как необходимое условие – голодание в течение 10 часов до поступления в стационар.

Противопоказания к госпитализации.

1. Хроническое употребление алкоголя более 100 г в день в связи с возможным развитием delirium tremens.
2. Возможная или установленная беременность.
3. Острая инфекционная патология.
4. Кахексия или терминальное состояние.
5. Возможная или известная аллергия на применяющиеся в методике медикаменты.
6. Некупируемый бета-2-агонистами бронхоспазм.
7. Острый или хронический психоз.

Перед госпитализацией, за 48 часов до начала процедуры, с больным про-

водится беседа. Он проходит психологическое, клиническое, радиологическое обследование. Проводятся биохимические, серологические, гематологические анализы. После этого в 10 часов утра пациент помещается в палату интенсивной терапии. В палате интенсивной терапии осуществляется мониторинг показателей электрокардиографии, плетизмографии, частоты дыхания, величины кровяного давления, пульсоксиметрии. Контролируется температура тела и почасовой диурез.

Общие мероприятия при быстрой опиоидной детоксикации. После осмотра больного определялся метод седации. Больные были разделены авторами на две группы. 1-я группа больных во время сеанса детоксикации находилась в состоянии *поверхностной седации*, 2-я – в состоянии *глубокой седации*.

Подача кислорода через лицевую маску осуществлялась во время сеанса со скоростью 2 л/мин. Для аспирации желудочного содержимого вводился назогастральный зонд. Для мониторинга диуреза проводилась катетеризация мочевого пузыря катетером Фоля. Клонидин вводился в дозе 3 мг/кг каждые 4 часа подкожно (для уменьшения адренергической реакции). Для снижения желудочной секреции и поддержания «пустого» желудка внутривенно вводился метоклопрамид в дозе 0,7 мг/кг. В течение 5–10 минут внутривенно – налоксон в дозе 0,06–0,08 мг/кг, после чего через назогастральный зонд – 50 мг налтрексона.

Глубина седации определялась по шкале Глазго (Glasgo Coma Score Scale), выраженность синдрома отмены устанавливалась по шкале R.I. Wang (Wang Scale), модифицированной N. Loimer. По окончании сеанса детоксикации при сохранении глубины седации, определяемой выше 10 баллов, больной переводился из палаты интенсивной терапии под наблюдение парамедицинского персонала. Продолжительность лечения составляла 24 часа. Больной выписывался под наблюдение родственников. Давался контактный телефон и рекомендации по лечению. Налтрексон назначался по 50 мг в день в течение года, и, по показаниям, одновременно назначался диазепам по 10–30 мг в день. Первые две недели после выписки больной находился под наблюдением врача и психолога. Следующие две недели больной посещал врача 2 раза в неделю с однократным тестированием на героин и кокаин в каждый визит в течение одного месяца.

Методика поверхностной седации. Длительная поверхностная седация проводилась внутривенным введением пропофола в дозе 0,3 мг/кг в комбинации с мидазоламом в дозе 0,04 мг/кг. После индукции анестезия поддерживалась в течение 6–8 часов длительной внутривенной инфузией пропофола в дозе 3 мг/кг/ч в сочетании с мидазоламом в дозе 0,1 мг/кг/ч. Введение растворов осуществлялось автоматически двумя инфузионными шприцевыми насосами. Налоксон вводился на фоне поверхностной седации через 60 мин после

начала процедуры, после чего контролировалось появление симптомов абстиненции. Коррекция глубины седации осуществлялась дозой вводимых седативных препаратов ($\pm 10\%$ от расчетной дозы) по показаниям или болюсным введением.

Глубина седации по шкале Глазго составляла 8–9 баллов. Одновременно проводилось наблюдение за показателями легочной вентиляции.

Методика глубокой седации. Седация поддерживалась также 6–8 часов, но в отличие от поверхностной седации достижение глубокой седации осуществлялось в течение 2–4 мин болюсным введением седативных препаратов до погружения больного в медикаментозный сон. Поддержание глубокой седации проводилось теми же препаратами, что и при поверхностной. Второе отличие данной методики состояло в том, что глубина уровня седации определялась по клиническим признакам, обычно описываемым в литературе: возможности вербального контакта и реакции больного на болевые раздражители. Хотя точное определение термина «глубокая седация» подразумевает поверхностную стадию отсутствия сознания, его необходимо дифференцировать от возникающей седации при анестезиологическом пособии. «Глубокая седация», достигаемая во время процедуры детоксикации, позволяет оценить такие симптомы абстиненции, как боль в желудке или мышечную боль, когда больной при заторможенном сознании сообщает о них жестами, то есть находится в вербальном контакте с медперсоналом.

Подводя итоги своим исследованиям, авторы делают заключение, что клинические проявления, развивающиеся после введения налоксона на фоне поверхностной и глубокой седации, протекали примерно одинаково. Более часто наблюдалось угнетение дыхания в группе больных с глубокой седацией.

У 300 пациентов, которым проводилась детоксикация (по 150 пациентов в каждой группе) общий процент осложнений составил 4,3%. Наиболее часто встречались респираторная депрессия (6 больным потребовалось поддержание проходимости дыхательных путей и аспирация бронхиального секрета). Семь пациентов переведены на искусственную вентиляцию легких (чаще при глубокой седации), что вызвано глубоким угнетением дыхания. У одного пациента при глубокой седации развилась аспирационная пневмония. Кроме того, у 2 больных отмечалась синусовая брадикардия. Повышение температуры тела выше 38°C без клинических признаков инфицирования наблюдалось у 4 больных. Из других осложнений наиболее часто встречались: полипноэ – в 37,3% случаев, диарея – 17,6%, рвота – 12%, профузный пот – 28,6% и пилорэрекция – в 22,6% случаев.

К недостаткам метода относится высокая стоимость метода (от 2500 до 7500 долларов США) в связи с включением в методику таких составляющих, как общее обезболивание, стоимость медицинского наблюдения, анестезиологи-

ческого оборудования и работы медперсонала (G. O'Connor et al., 1998). Поэтому метод недоступен широкому кругу больных.

Анализ вышеизложенного позволяет сделать вывод, что методика опиоидной детоксикации прошла путь развития **от длительной детоксикации**, направленной на замену короткодействующего наркотика (героина) на длительно действующий наркотик (метадон) со снижением его концентрации в крови, **до** появления методик **ультрабыстрой опиоидной детоксикации** с использованием прямых опиоидных антагонистов, позволяющих блокировать опиоидные рецепторы и восстановить (как бы очень хотелось!) их нормальное функционирование. Выраженная саливация, рвота, в результате которых возможны тяжелые осложнения в виде аспирации слизи и рвотных масс, дыхательная недостаточность могут привести к развитию аспирационной пневмонии. Нарушение функции дыхания заставляет во время процедуры применять эндотрахеальную интубацию и проводить вспомогательную вентиляцию легких для предупреждения указанных осложнений. Однако и сама интубация трахеи может привести к осложнениям в виде травматического повреждения слизистых оболочек и голосовых связок. Сочетанное применение седативных средств и миорелаксантов может быть причиной длительной миоплегии, что, в свою очередь, может стать причиной тяжелой гипоксии. Учитывая потенциальный риск появления указанных осложнений, авторы, описывающие методы ультрабыстрой опиоидной детоксикации, рекомендуют использовать их в случаях, когда оказалось неэффективным ранее проводимое лечение другими методами (N. Seoane et al., 1997). Кроме того, отмечается, что эта методика является лишь начальным этапом лечения наркотической зависимости, направленным на купирование абстинентной симптоматики с последующим переводом больных на курс психосоциальной реабилитации (C. Brewer, 1997), а включение в терапию наркотической зависимости анестезиологических методик дает право автору сделать заключение, что, возможно, «в будущем опиоидный синдром отмены не будет основной обязанностью психиатрической службы» (C. Brewer, 1993).

Эффективность прямых опиоидных антагонистов для купирования абстинентных проявлений в сочетании с ненаркотическими анальгетиками и седативными препаратами доказана. Но встречающиеся осложнения, вплоть до летальных исходов, при проведении вышеописанных методик с их фармакологическим объемом заставляют искать новые методы и новые комбинации препаратов, чтобы максимально исключить осложнения и добиться купирования абстинентного синдрома и психической зависимости.

Важной особенностью методов, использующих для быстрой опиоидной детоксикации антагонисты опиатов, является *использование* после выписки

налтрексоновых имплантатов. Вшивание их под кожу больного осуществляется или в момент проведения сеанса, или после выписки больного. Такой имплантат позволяет поддерживать эффективный уровень налтрексона в крови в течение 5 недель (L. Gooberman, 1996). Это дает возможность повысить степень проводимого лечебного сдерживания компульсивного влечения, особенно в первые несколько недель после детоксикации, когда высока вероятность срывов. Исследователи отмечают, что на фоне имплантированного налтрексона прием наркотика дает слабую зависимость или зависимость не формируется вовсе (C. Brewer, 1997).

Многие методы детоксикации, рассмотренные выше и предлагаемые авторами дальнего зарубежья, вряд ли могут быть использованы в наших условиях не только в силу малодоступности рекомендуемого фармакологического объема и их непомерной себестоимости. Кроме этого, существуют препятствия иного порядка. Например, запретительные законодательные акты, не позволяющие использовать метадон в наших условиях несмотря на наличие большого числа его сторонников. Так что его внедрение в нашу наркологическую практику остается дискуссионным. Тем более, как мы уже отметили выше, по нашему мнению, метадон, являясь наркотическим средством и вызывая при его применении пристрастие, может быть использован лишь при поддержке больных в крайней стадии наркомании, когда другие методы лечения не могут быть эффективны, а наркотик необходим больному для сохранения его жизни. Картина абстинентного синдрома у «метадономанов», поступивших к нам на лечение, была выражена более ярко, и это требовало более активного медикаментозного воздействия при лечении больных.

В этой ситуации остается один выход — искать оптимальные варианты лечения с учетом локальных возможностей. Одним из таких вариантов является предложение некоторых авторов использовать при лечении синдрома отмены препараты, влияющие на *холинреактивную систему организма*. При этом авторы отмечают не только снижение интенсивности абстинентных проявлений в острой фазе процесса, но и снижение психической зависимости.

В 1967 году И.Ф. Рамхен предложил комбинированное применение холинолитиков и курареподобных препаратов для купирования морфинной абстиненции при одномоментной отмене наркотика. Пентамин, диолин, ганглерон, обладающие н-холинолитической активностью, устраняют расстройства функции внутренних органов (уменьшают тахикардию, одышку, кашель, рвоту, понос, болевые ощущения в области сердца и в животе). Артран и ридиол, обладающие м-холинолитической активностью, уменьшают вазомоторные

секреторные расстройства (чихание, кашель, гиперсаливацию, потливость и пр.). Курареподобные препараты – мелликтин и кондельфин – достаточно эффективно снимают одно из наиболее тяжело переживаемых абстинентных проявлений – мышечные и суставные боли в конечностях. Динезин применяется как легкое снотворное средство. Длительность приема перечисленных препаратов составляет 10–12 дней, а дозировка зависит от тяжести симптоматики, по мере смягчения которой снижаются дозы или отменяются соответствующие медикаменты. Побочные действия холинолитиков не требуют специальных медицинских вмешательств, а при их выраженности проводится дополнительная симптоматическая терапия (В.В. Дунаевский, В.Д. Стяжкин, 1990).

Основываясь на холинергической природе симптомов абстиненции, М. Т. Кочмала и А. С. Пинаев (1973) предложили для купирования морфинного абстинентного синдрома использовать высокие дозы атропина (6–8 мл 1% раствора внутримышечно). Уже после одного сеанса атропинотерапии авторы отметили снижение влечения к наркотику. При сохранении тяги сеанс атропинотерапии повторялся.

Положительный эффект повышенных доз атропина при купировании проявлений абстиненции отметили также А.Г. Гофман и соавт. (1979). Позитивный ответ организма больного наркоманией связан с блокирующим действием атропина на холинергическую систему. Образующийся при отмене опиатов избыток ацетилхолина разрушается холинэстеразой. Последующее введение эзерина снимает блокаду холинреактивных систем, устанавливая динамическое равновесие ацетилхолина и холинэстеразы, нарушенное при отмене опиатов, и восстанавливает синаптическую передачу в холинергических синапсах. Симпатикотония в этом случае сменяется ваготонией, способствуя устранению абстинентных явлений. Для купирования абстинентных проявлений авторы вводят внутримышечно 2–3 мл 1% раствора сульфата атропина. Одновременно в конъюнктивальный мешок закладывают 0,25% эзериновую мазь, а слизистую оболочку рта смазывают вазелиновым маслом. Развившийся атропиновый делирий через 1,5–2,5 часа с момента введения атропина купируется подкожным введением 2 мл 0,1% раствора физостигмина (эзерина). После перенесенного атропинового делирия абстинентные расстройства, в первую очередь вегетативные нарушения, быстро подвергаются обратному развитию и наступает сон. На следующий день больные жалуются в основном на общую физическую слабость, некоторое снижение аппетита.

В 1987 году А.Ф. Гофман с соавт. предложили сочетать атропин с трициклическими антидепрессантами. Так называемые «атропиновые комы» для купирования опиоидного абстинентного синдрома рекомендовали S. C. Dilsalver (1988),

L. Wandzel (1988). Возможно, стоит поспорить с авторами о корректности терминологии (мы решительно не принимаем термин «кома» в приложении к понятию лечебного мероприятия), но несомненным является рациональное зерно, выявленное названными авторами при использовании атропина – это подавление маниакальной наркотической доминанты. И хотя клинического материала у указанных авторов недостаточно для подтверждения желаемого эффекта, их исследования тем не менее ценны в плане направленности поиска оптимальных вариантов лечения острой фазы абстиненции.

В последние годы получили широкое применение *интенсивные и анестезиологические методы лечения* больных наркоманией. Абортивный подход к лечению наркомании пополнился новым вариантом. Новосибирскими анестезиологами в 1999 г. получен патент № 216667 на «Способ общей управляемой гипертермии человеческого организма», который рекомендуется авторами (Ф. В. Ефремов, И. П. Верецагин, А. В. Сувернев, А. А. Писарев) для купирования абстинентного синдрома и снятия наркотической зависимости. При этом необходима бригада: врач-нарколог, врач-анестезиолог, врач-«технолог» и 3 медсестры-анестезистки. На заседании секции по наркологии Ученого Совета Минздрава России отмечена относительная сложность метода и признано, что он является методом выбора при лечении больных с осложненными формами наркомании (ВИЧ-инфицирование, гепатит С). Надо полагать, что положительные результаты лечения опийного абстинентного синдрома оправдывают сложность метода.

Другие варианты детоксикации, описанные в литературе, можно отнести скорее к микст-вариантам. Они появились в связи с прогрессом фармакологической науки и синтезированием новых средств и сводятся к выяснению роли тех или иных препаратов в купировании абстинентного синдрома. Отсутствие точного знания патогенетических механизмов развития наркомании и абстинентного синдрома заставляли подходить к лечению наркомании эмпирическим путем. Авторы выявляли эффективность различных препаратов: хлорида кальция, эуфиллина, витаминов, апоморфина, пирроксана, геминеврина, бромкриптина, преднизолона (Р. Я. Голанд, 1929; И. В. Стрельчук, 1940; А. Т. Филатов, 1966; Н. К. Боровкова, Н. Г. Найденова, 1974; Н. Г. Найденова, 1989; А. Г. Веретинская с соавт., 1989; К. Э. Воронин, 1995).

Широкое распространение получили медикаментозные комплексы (Ю. Т. Дусмухамедов, 1961; В. В. Бориневич, 1963).

Инсулиношоковая терапия, предложенная М. Shakel (1930), получила

довольно широкое распространение при лечении больных наркоманией. Но вместе с положительными результатами (А.И. Дурандина, 1977; М.Г. Гулямов, А.В. Погосов, 1987) отмечались его недостатки, к которым отнесено то, что метод громоздок, требует длительного врачебного контроля, при его проведении имеется опасность тяжелых осложнений (В. В. Бориневич, 1963).

Широкое распространение в рамках детоксикации по типу abortивной отмены наркотика получила **«психофармакологическая модель»**, которая начала формироваться в конце 50-х – начале 60-х годов прошлого века, когда стало ясно, что имеющиеся в то время психотропные препараты оказались малоэффективными. Распространенная в настоящее время в странах ближнего зарубежья «психофармакологическая модель» лечения наркомании является комплексной программой и включает в себя варианты симптоматической терапии, обеспечивая дифференцированный подход к больным. Правильно подобранные психотропные препараты способствуют быстрой редукции психопатологической симптоматики, уменьшают степень аффективного напряжения, самое же главное – подавляют патологическое влечение к наркотику (Н. Н. Иванец, М. А. Винникова, 2001).

Было отмечено, что сочетанное применение комплекса препаратов разных групп наиболее эффективно. И хотя в таком подходе просматривается симптоматическая направленность терапии, надо признать оправданность его использования с учетом сложности симптомокомплекса вегетосоматических и психопатологических проявлений абстиненции.

Следует при этом учитывать, что абстинентный синдром представляет собой интегральную психосоматовегетативную реакцию, преимущественно симпатoadrenalового характера, с резким снижением болевого порога и представленностью в клинической картине атипичных алгий различной локализации, имеющих преимущественно центральное происхождение. Вегетативный симптомокомплекс тесно связан с психопатологическими расстройствами, то есть проявляется психовегетативный синдром (А. В. Надеждин, 1992, 1995). При этом действие препаратов должно быть адресным, с направленностью на определенное звено патологического процесса, и комплекс применяемых лекарственных средств должен включать анальгетики, препараты, купирующие соматовегетативные и психопатологические реакции, нормализующие сон, корректоры поведения.

Стационарные детоксикация и дезинтоксикация в «психофармакологической модели» предполагают использование витаминотерапии, ноотропных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации. Витаминотерапия включает применение витаминов группы В, витаминов С, РР. 6% раствор витамина

В1 (тиамин) назначается внутримышечно до 10 мл в сутки; 5% раствор витамина В6 (пиридоксин) вводится внутримышечно до 10 мл на высоте абстиненции; 5% раствор витамина С (аскорбиновая кислота) вводится внутривенно медленно – 5–10 мл в 10 мл 40% раствора глюкозы; 1% раствор витамина РР (никотиновая кислота) вводится подкожно – 1–2 мл.

При исследовании влияния наркотических анальгетиков на метаболизм при их хроническом введении в эксперименте было обнаружено, что в мембранах клеток печени, мозга и сердца происходит активация перекисного окисления липидов. Это ведет к увеличению перекисей липидов и снижению концентрации антиоксидантных факторов, в частности витаминов Е и С. Клиническое использование витамина Е при лечении абстиненции в остром периоде показало, что при терапии токоферола ацетатом осознанное влечение к морфину ослабевает на 2–3 дня раньше, чем в контрольной группе. На 3–5 дней раньше исчезают чувство страха, понижение настроения, нарушение сна, на 5–6 дней – неприятные ощущения со стороны внутренних органов. Показано мембраностабилизирующее действие препарата (Н. Н. Иванец, 1999). Используется внутривенное введение 25% раствора сернокислой магнезии – 2–8 мл вместе с 10–15 мл 40% раствора глюкозы. Препарат обладает седативным эффектом, что следует учитывать при назначении других препаратов. Кроме того, рекомендуется применение 10% раствора хлорида кальция – 5–10 мл на 10 мл 40% раствора глюкозы, а также 30% раствора тиосульфата натрия – по 10 мл, в количестве 10–15 вливаний на курс того и другого препарата.

Из ноотропных препаратов рекомендуется **ноотропил** (пирацетам) вначале внутривенно, затем внутримышечно по 3–4 мл в сутки. Для купирования абстинентной симптоматики назначают пирроксан – альфа-адреноблокатор внутрь до 120 мг/сут или внутримышечно по 30 мг 3 раза в сутки в течение 10–15 дней. Он хорошо купирует наркотическую абстиненцию, быстро снимает бессонницу и тягу к наркотику (Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува, 1988; П. Д. Шабанов, О. Ю. Штакельберг, 2001).

В результате беглого представления методов лечения острого абстинентного синдрома просматривается определенная система использования нейропсихофармакологических средств в острой фазе абстиненции. В литературе встречается аналитическое представление наиболее часто используемых со-временных препаратов (К. Воронин, 1995; В. Г. Малышев, 2001 и др.). Данная работа была бы неполной без краткого представления компонентов нейропсихофармакологического арсенала, их положительных и отрицательных сторон.

Острые состояния, развивающиеся при абстинентном синдроме: психомоторное возбуждение, жажда, агрессивное поведение – диктуют применение

препаратов, обладающих психоседативным, антипсихотическим действием, корректирующих вегетативные функции, усиливающих эффекты снотворных и обезболивающих средств. Такими свойствами обладают **нейролептики**. Они оказывают успокаивающее действие, сопровождающееся уменьшением реакций на внешние стимулы, ослаблением психомоторного возбуждения и аффективной напряженности, подавлением чувства страха, ослаблением агрессивности, обладают противорвотной активностью.

Одним из основных представителей этого класса препаратов является **аминазин** (хлорпромазин). Он вызывает седацию, проявляет релаксирующее действие с угнетением условно-рефлекторных и двигательного-оборонительных реакций при сохраненном сознании. Препарат обладает противорвотным и гипотермическим действием, подавляет икоту, способствует купированию психомоторного возбуждения, смягчает тревожное и фобическое состояния. При одномоментном применении аминазина со снотворными, противосудорожными препаратами и анальгетиками отмечается усиление их действия. Использование его в период развития абстинентного синдрома уменьшает выраженность симптоматики, дает седативный эффект. Однако правильно подобрать дозу трудно, есть опасность развития возбуждения вплоть до делириозного состояния. Гепатотоксическое действие аминазина является противопоказанием к его назначению при выраженной клинике токсического гепатита. Прием аминазина может вызвать аллергические реакции, а также привести к развитию нейролептического синдрома, экстрапирамидным нарушениям. Возможны диспептические явления. При наличии токсической миокардиодистрофии препарат вызывает нарушение сердечной деятельности. Отмечено угнетение аминазином мозгового кровообращения вплоть до агранулоцитоза. Абсолютным противопоказанием к назначению аминазина является поражение почек.

Тизерцин (левомепромазин, нозинан) – активное нейролептическое средство с разносторонней фармакологической активностью. Показан при психомоторном возбуждении, чувстве страха, тревоге и длительном беспокойстве, при бессоннице. Положительные свойства и побочные явления те же, что и у аминазина.

Выраженные побочные эффекты в виде гипотонии, нарушений сердечного ритма, астении, психотических расстройств, экстрапирамидных расстройств, различных аффективных нарушений заставляют искать новые средства, лишенные этих недостатков. Воздействующие на отдельные патогенетические механизмы наркомании и лишённые побочных эффектов новые препараты могут быть отнесены к средствам патогенетической терапии.

Существенное терапевтическое воздействие на проявления синдрома отмены героина оказывает **рисполепт** (рисперидон, Risperin, Belivon, Risperin) –

производное бензизоксазола. Диапазон его нейрхимической активности обусловлен связыванием с D2- и 5-HT2-рецепторами, а также, в меньшей степени, связыванием с D1- и D2-норадренергическими рецепторами. В многочисленных исследованиях доказано, что рисполепт обладает выраженной эффективностью в отношении продуктивной симптоматики при психозах. Кроме того, в отличие от традиционных нейролептиков рисполепт обладает воздействием на негативную процессуальную симптоматику и хорошо переносится больными – низкая частота побочной экстрапирамидной симптоматики. При изучении влияния рисполепта на проявления абстиненции назначение его проводили через 6–8 часов после прекращения наркотизации. Доза препарата составляла 4 мг в сутки в два приема – 3 мг утром и 1 мг на ночь. Уже через сутки после приема рисполепта у пациентов отмечали нормализацию настроения в виде успокоения, снижения аффективной напряженности и злобности. Обращает на себя внимание отсутствие заметных колебаний эмоционального фона на всем протяжении периода наблюдения, обычно являющихся обязательным симптомом героиновой абстиненции, что расценено как нормотимическое действие препарата. Во время приема рисполепта отмечено существенное снижение интенсивности болевых ощущений, обычно доминирующих на стадии развернутого абстинентного синдрома. К положительным свойствам рисполепта следует отнести также отсутствие седации, которая наблюдалась при приеме типичных нейролептиков. Пациенты не испытывали выраженной сонливости в дневное время. Не было повышенной возбудимости, раздражительности, что позволяло более продуктивно контактировать с лечащим врачом, легче концентрировать свое внимание на выполнении психодиагностических тестов. Сами пациенты отмечали в этот период упорядочение мышления, улучшение когнитивных функций (С. М. Тихомиров с соавт., 2001).

Клопиксол (зуклопентиксол, *Clopenthixol*, *Ciatyl*, *Ciatyl Z Depot*, *Cisordinol*, *Sordinol*) – нейролептик, производное тиоксанта, механизм действия которого основан на способности блокировать центральные дофаминергические рецепторы. Препарат обладает холинолитическим и альфа-адренолитическим свойствами. Антипсихотическое действие препарата характеризуется своеобразным успокаивающим эффектом с уменьшением реакции на внешние раздражители, ослаблением аффективной напряженности с подавлением чувства страха, агрессивности и редукцией психомоторного возбуждения. По мнению многих исследователей, отличительной чертой препарата является селективность действия по отношению к проявлениям агрессии, ажитации и психопатоподобного поведения. Специфический тормозящий эффект клопиксола вызывает переходящий, быстро появляющийся (до развития антипсихотического действия),

зависимый от дозы седативный эффект. Уже ко 2–3 дню купируется психомоторное возбуждение, снижается патологическое влечение к наркотику, заметно уменьшается выраженность аффективной, дисфорической симптоматики. Больные в короткий срок становятся более доступными для психотерапевтического контакта, поведение становится спокойным, упорядоченным. Быстрее формируется критическое отношение к пережитому. Препарат существует в трех различных лекарственных формах: таблетках (по 2, 10 и 25 мг), пролонгированной форме – клопиксол-акуфаз (50 мг/мл) и депо-инъекциях (по 200–500 мг/мл). Продолжительность действия одной инъекции составляет 72 часа, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 24–48 часов. Повторно может вводиться уже через 24 часа. Клопиксол-депо обладает длительностью общего антипсихотического действия в течение 2–4 недель. Пролонгированная форма начинает действовать через 48–72 часа. Перед введением пролонгированной формы необходимо определить чувствительность к препарату путем назначения других форм (Н. Н. Иванец, М. А. Винникова, 2001).

Для купирования психопатологических, поведенческих, болевых и аффективных расстройств, являющихся проявлением патологического влечения к наркотику, на этапе острых абстинентных расстройств с успехом был использован **эглонил** – атипичный нейролептик биполярного действия. Широко используется в последние годы во многих странах под разными названиями: *Sulpiride*, *Arminol*, *Betamaks*, *Calmoflorine*, *Depex*, *Depral*, *Esipride*, *Meresa*, *Normum*, *Ozodeprin*, *Sulparex*, *Tepavil*, *Tepazepam*, *Vertigo* и т.д. – всего 66 названий в Psychotropics 2000/2001, Belgium. В небольших дозах (до 300 мг в сутки) он обладает активирующим эффектом за счет усиления проведения импульса в D2-дофаминовых синапсах. Именно действие на D2 и сходные с ними D3 и D4-рецепторы признается в настоящее время основой антипсихотического эффекта нейролептиков. (J. M. Wilson, S. Sanyal et al., 1998; G. Emilien, J. M. Maloteaux, M. Geurts et al., 1999). Активирующее действие эглонила обусловлено тем, что в небольших дозах он блокирует пресинаптические рецепторы, которые в случае их блокады по механизму обратной связи увеличивают выброс дофамина в синаптическую щель и таким образом усиливают стимуляцию постсинаптической мембраны. В дозе 600–1200 мг в сутки эглонил обладает выраженным нейролептическим действием. При этом седация – тормозящий компонент этого действия, выражена незначительно: больной полностью сохраняет способность к психотерапевтическому контакту с врачом, к общению с близкими. В отличие от большинства психотропных средств эглонил не взаимодействует с холинергическими, адренергическими, гистаминергическими рецепторами. Это позволяет не опасаться побочных эффектов в отношении сердечно-сосудистой сис-

темы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания. По данным некоторых исследователей (Н. Н. Иванец с соавт., 2001), эглонил купировал алгические расстройства у больных, когда были неэффективны частичные агонисты опиоидных рецепторов – трамал и морадол. Эта особенность влияния эглонила на болевой синдром связана с механизмом его действия – блокируется эмоциональный компонент переживания боли, и больной перестает о ней думать.

Кроме того, следует отметить, что при лечении эглонилом в остром периоде абстиненции после нормализации фона настроения у больных не было жалоб на слабость, повышенную утомляемость, которые отмечались при купировании психотических расстройств галоперидолом. Препарат хорошо переносится больными и не вызывает осложнений.

Тиаприд (*Delpral, Equilium, Italprid, Luxoben, Normagit, Sereprile, Tiapridal, Tiapridex, Tiaprizal*) – атипичный нейролептик, избирательно блокирующий дофаминовые рецепторы, особенно находящиеся в состоянии гиперчувствительности, также может быть отнесен к средствам патогенетической терапии. Препарат оказывает нейромодулирующий, седативный, противосудорожный, противорвотный, антипсихотический и значительный анальгетический эффекты. Имеет нормотимическое действие. Положительно влияет на когнитивные дисфункции. При приеме внутрь препарат быстро всасывается и распределяется по всем тканям организма. Пик концентрации в плазме крови достигается примерно через час после приема внутрь и через 0,5 часа – после внутримышечного введения. Частота приема препарата 3–4 раза в сутки. В результате лечения в течение 3–4 дней отмечается почти полное устранение астении, раздражительности, тревоги. Значительно улучшается сон, проходят болевые ощущения.

Побочное действие тиаприда характеризуется легкой сонливостью или, напротив, ухудшением сна, особенно при вечернем назначении препарата. Малые дозы могут вызывать усиление тревоги. Назначение тиаприда не показано при гипертонии, тяжелых нарушениях функции почек и печени. При передозировке может развиваться выраженная седация и острая экстрапирамидная симптоматика. При этом необходима отмена препарата и назначение холинолитиков.

Тиаприд может назначаться в сочетании с нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами, снотворными, болеутоляющими, противосудорожными препаратами, клофелином.

Широкое применение при выраженной коморбидной симптоматике в абстиненции получили *малые транквилизаторы* (анксиолитики). При тревожном состоянии, страхах, расстройствах сна, вегетативных нарушениях показано применение *элениума* (хлордиазепоксид), *седуксена* (диазепам, *сибазон*, *реланиум*) в дозе 5–15 мг 3 раза в день. Тревножно-депрессивное состояние в этот период

хорошо снимает оксазепам (тазепам, нозепам) в дозе 30–90 мг (П. Д. Шабанов, О. Ю. Штакельберг, 2001). Для характеристики этой группы препаратов коротко остановимся на описании одного из ее представителей – реланиуме.

Реланиум (сибазон, диазепам) – один из широко распространенных транквилизаторов бензодиазепинового ряда, применяемых при купировании абстинентного синдрома. Он способствует устранению дисфории, купирует чувство тревоги и страха, снижает психоэмоциональное напряжение.

Мы, как и другие авторы, отмечаем, что после введения реланиума может возникнуть возбуждение, иногда эйфория, что зависит от дозы препарата. Это наблюдается у больных при несанкционированном применении реланиума для усиления наркотического эффекта наркотика. Кроме того, препарат не показан при заболеваниях легких, при сердечно-сосудистой патологии, при сопутствующей патологии печени и почек (В. Г. Малышев, 2001).

Геминеврин (хлорметиазол, *Distraneurine*) – анксиолитик – короткодействующий препарат, обладающий седативным, снотворным, противосудорожным, кардиоваскулярным и гипотоническим эффектами. Геминеврин действует опосредованно через ГАМК-ергическую систему на дофаминовую передачу, нормализуя баланс катехоламинов. Активным компонентом его является хлорметиазол, получаемый из тиазоловой части витамина В1. При абстинентном синдроме оказывает выраженное успокаивающее действие, имеет анксиолитический эффект и почти не влияет на болевой синдром и вегетативные проявления. Через 20–30 минут после приема отмечается сонливость, уменьшаются тревога, раздражительность, чувство тяжести в голове. Через час после приема незначительно уменьшаются тошнота, потливость, дискомфорт в эпигастральной области. Как правило, наступает кратковременный сон. Через 4–6 часов симптомы абстиненции восстанавливаются, поэтому препарат назначается 4 раза в сутки.

При приеме препарата отмечаются *побочные действия*: раздражающее действие на слизистые оболочки носа и глаз, насморк, заложенность носа, конъюнктивит, эритема, крапивница. Редко встречаются расстройства дыхания вплоть до его остановки, тахикардия, головные боли, утомляемость, сильная потливость, сильный озноб, гипотермия, лихорадка, анорексия, тошнота и рвота, подавление кашлевого рефлекса, нарушения ритма сердца или его остановка. Быстрое внутривенное введение может вызвать резкое падение артериального давления. Величина такого падения (10–30 мм рт. ст.) зависит от скорости инфузии и, как правило, купируется самопроизвольно через 5–10 мин. При длительной инфузии в месте инъекции может развиваться тромбофлебит. Гипоксия в связи с сердечной или легочной недостаточностью может усиливаться под воздействием геминеврину вплоть до острой дыхательной недостаточности.

Следует своевременно распознавать и адекватно купировать такие исходные состояния либо отказаться от назначения седативных и снотворных средств. При использовании препарата возрастает риск усиления секреции слизистой оболочки бронхов и глотки. Это следует учитывать при инфузионном введении геминеверина, когда больной в состоянии седации не может самостоятельно поддерживать проходимость дыхательных путей. Геминеверин способен вызвать психическую и физическую зависимость при длительном приеме. После введения больших доз могут развиваться судороги, тремор, признаки органического психоза и другие симптомы абстиненции, сохраняющиеся в течение длительного времени. Противопоказанием к применению препарата является повышенная чувствительность.

Новый класс фармакологических средств, эффективно купирующих абстинентные проявления и действующих на звенья патогенеза наркомании – это природные метаболиты. К ним относятся гептрал и дельтаран.

Гептрал (адеметионин) – природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут и присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего – в местах образования и потребления, то есть в печени и мозге. Гептрал – активный серосодержащий метаболит метионина, главный источник и эффективный донор метильных групп в центральной и периферической нервной системе. Применение его объясняют тем, что в этиологии психических расстройств отмечена ключевая роль процессов биологического метилирования. При его применении как в монотерапии, так и в сочетании с другими антидепрессантами, происходит обратное развитие клинических проявлений абстиненции и выражен отчетливый антидепрессивный эффект. К концу 1-й недели лечения у больных на фоне приема гептрала уменьшается чувство тревоги, отмечается ослабление эмоционального напряжения и неудовлетворенности, а также повышение настроения. Положительным качеством этого препарата является улучшение функционального состояния печени и усиление процессов микросомального окисления. Доза препарата при внутривенном капельном вливании составляет 800–1600 мг в сутки (В. А. Горьков с соавт., 2000; А. С. Логинов с соавт., 2001).

Дельтаран (дельта-сониндуцирующий пептид – ДСИП) – эндогенный пептид. В свободном и связанном состоянии присутствует в периферических органах, тканях и жидких средах организма, а также в гипофизе, гипоталамусе и лимбической системе мозга. Он обладает мультифункциональным физиологическим действием. Кроме сомногенного эффекта, он уменьшает локомоторную активность, влияет на процессы терморегуляции, циркадные ритмы, на нейрональные электрофизиологические реакции в разных отделах мозга. Обнаружена антиоксидантная и мембранопротективная активность препарата.

При этом ярко выражена его стресс-протективная и адаптогенная активность. У больных, страдающих бессонницей и депрессией, отмечено снижение концентрации ДСИП на 56–85%. Эти данные позволили предположить, что применение ДСИП может оказаться эффективным при купировании опиоидного абстинентного синдрома, при котором наличие дистресса оказывается среди ведущих патогенетических факторов. В эксперименте на животных выявлено уменьшение на 67% проявлений морфинной абстиненции под действием пептида. При применении дельтарана у больных при опиоидной абстиненции быстро купировались потливость, слезотечение, насморк, озноб и т.д. Дельтаран оказывал анксиолитическое действие, а также уменьшал проявления психической дезадаптации, снижая выраженность патологического влечения к наркотикам. Длительность терапии абстинентного синдрома составляла 3–10 дней. Резко увеличивалось время ремиссии по сравнению с контрольной группой (18 и 1 мес. соответственно).

Вызывает интерес использование в лечении больных наркоманией природных метаболитов – **аминокислот** как базовых терапевтических препаратов, предназначенных для коррекции нарушенных звеньев метаболизма (С.П. Новиков, 1999). Прием аминокислотных композитов уже на первой неделе лечения приводил к устранению явлений абстиненции и интоксикации.

Учитывая природный характер метаболитов, как аминокислот, так и описанных выше гептрала и дельтарана, можно согласиться с авторами, что терапию абстинентного синдрома этими препаратами можно считать патогенетической.

Длительное употребление опиоидных препаратов, как отмечено многими исследованиями (А. Д. Зурабашвили, А. А. Лежава и др. 1986; М. Л. Рохлина с соавт., 2001 и др.), приводит к ярко выраженным патологическим изменениям в ЦНС, что проявляется сглаживанием индивидуальных личностных характеристик, формированием своеобразного наркоманического дефекта. Это послужило причиной включения в программу лечения абстинентного синдрома ноотропных препаратов, ярким представителем которых является церебролизин.

Церебролизин – ноотропный пептидергический препарат, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер и поступают непосредственно к нервным клеткам. Он обладает мультимодальным действием на головной мозг, что проявляется в способности к метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности. Он снижает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, которая повышена при героиновой наркомании, оказывает положительное влияние на когнитивную функцию, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведения информации, связанные с кратковременной памятью, повышает способность к сохране-

нию навыков, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций. Церебролизин вводится внутримышечно в дозе 10 мл 1 раз в день или 5 мл 2 раза в день ежедневно в течение 5 дней. После 2-дневного перерыва введение церебролизина повторяют. Курс состоит из 20 инъекций. Отмечено, что к 10 дню лечения улучшаются концентрация внимания, непосредственная память, уменьшается истощаемость, повышается настроение, снижаются тревога, раздражительность, дисфория.

До тех пор пока не будет выяснен патогенез развития наркомании, лечение этого заболевания будет иметь в основном симптоматический характер с элементами воздействия на уже выявленные звенья патогенеза. Классическая «психофармакологическая модель» лечения будет сохраняться, пополняясь новыми фармакологическими средствами и методами, дающими положительный клинический результат.

Одним из патогенетически направленных препаратов при лечении опиоидного абстинентного синдрома является представитель классических пептидов – **холецистокинин** (панкреозимин). Было установлено, что он снижает выраженность и сокращает длительность абстинентных проявлений, нормализуя нейрохимические процессы в мозге, свойственные абстинентному синдрому (Н. Н. Иванец, 1999). Наиболее быстро и эффективно купируются болевой синдром и вегетативные нарушения, соматические расстройства. Позднее редуцируются астенические и неврологические нарушения. Для купирования абстинентного синдрома его используют парентерально. Препарат назначается при тяжести в голове, слабости, вялости, разбитости, отсутствии аппетита, диарее, потливости, нарушении сна, раздражительности, снижении настроения, ознобе и др. специфических признаках хронической наркотической интоксикации. Улучшение состояния наступает уже через 15–20 мин и сохраняется 5–10 час. Частота введения препарата – обычно 2–3 инъекции в сутки. Лечение длится 2–6 дней. Основные проявления абстиненции купируются к концу 2 дня лечения. Остаточные проявления – астенические (слабость, вялость, разбитость, повышенная утомляемость) и неврологические расстройства купируются к 4–6 дню лечения.

К побочным эффектам холецистокинина относятся тошнота, рвота, потливость, головокружение, чувство жара, спазмы в желудке. Чаше они встречаются в первые сутки лечения и уменьшаются при медленном введении препарата. К. Э. Воронин (1995) рекомендует комбинировать холецистокинин с корректорами поведения и гипнотиками.

При алгических и вегетативных нарушениях было исследовано действие ингибитора протеолитических ферментов – **апротинина**. Препарат вводился внутривенно в дозе 10 000–30 000 ЕД однократно или 2–3 дня подряд, в зави-

симости от достигнутого эффекта. Отсутствие противопоказаний и осложнений открывает широкие перспективы применения лекарства в клинике (Н. Н. Иванец, 1999). По данным этого же автора, **модуляторы кальциевых каналов**, в частности **верапамил**, дают быстрый стабилизирующий эффект в остром периоде абстинентного синдрома. Отмечается, что по эффективности и безопасности верапамил значительно превосходит клофелин.

Такус (церулетид) – декапептид. Терапию им начинают на 1–2 день развития абстинентного синдрома, когда у больного появляются боли в мышцах, суставах, головная боль, слабость, вялость, разбитость, отсутствие аппетита, диарея, слезотечение, нарушение сна и др. специфические симптомы абстиненции. В этот период наблюдаются неврологические нарушения – изменения сухожильных рефлексов, нистагм, мидриаз, динамическая и статическая атаксия и т.д. Улучшение состояния наступает через 15–20 мин после введения препарата. Положительный эффект длится 4–5 часов, поэтому препарат назначается 2–4 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет 1–6 дней (в среднем 3 дня). Основные симптомы абстинентного синдрома купируются, как правило, ко 2 дню лечения. Остаются астенические проявления и неврологические нарушения.

Побочные эффекты – тошнота, рвота, потливость, чувство жара, спазмы в желудке.

Одной из причин, заставляющей больного наркоманией искать очередную дозу наркотика после прекращения его приема, являются выраженные алгические проявления («ломка»), для купирования которых используют ненаркотические анальгетики – анальгин, баралгин и др. Их малая эффективность ведет к поиску других средств. Более эффективными в этом случае являются анальгетики центрального действия, к которым относится трамал.

Трамал (трамадол) – анальгетик центрального действия, не обладает высокой наркогенностью. Является неселективным агонистом в отношении опиатных рецепторов. Он угнетает обратный захват норадреналина и тем самым стимулирует центральную и периферическую норадренергические системы. Анальгетический эффект развивается быстро и по силе не уступает морфину. В дозе, не превышающей терапевтическую, трамал не угнетает функцию дыхания, не нарушает работу сердечно-сосудистой системы, не меняет моторику кишечника. Прием трамала вызывает одновременно анальгетический и седативный эффекты, но повышенные дозы могут вызвать эйфорию. Кроме того, при совместном приеме с транквилизаторами, снотворными, нейролептиками он оказывает potenziрующее действие.

Побочными эффектами препарата могут быть головокружение, ощущение тяжести в голове, утомляемость, сильная заторможенность, иногда возникают тошнота, рвота, усиленное потоотделение, судороги, аллергические реакции,

метеоризм, запор. Препарат следует с осторожностью назначать больным при патологии печени и почек. В связи с тем, что препарат является агонистом опиатных рецепторов, при приеме его может возникнуть характерная лекарственная зависимость.

Применение подобных препаратов при купировании алгических проявлений абстинентного синдрома, как нам кажется, должно быть резко ограничено и сведено лишь к крайним случаям, когда проводится литическая отмена наркотика. Для устранения алгической симптоматики может быть использован клофелин, не вызывающий лекарственной зависимости, глюкозо-лидокаиновая смесь, эпидуральная блокада. На этом вопросе мы еще остановимся ниже.

Из представленного далеко не полного перечня препаратов, применяемых при лечении опиоидного абстинентного синдрома, видно, что монотерапия в данных условиях практически невозможна. Купирование проявлений абстиненции, имеющих полисимптомную клиническую картину, требует не только высокой квалификации лечащих специалистов, но и солидной компетенции в области нейрпсихотерапии. В таких условиях, вероятно, правильно и полезно для практического врача иметь высококвалифицированные рекомендации по лечению больных наркоманией. Поэтому отдельно следует остановиться на попытке НИИ наркологии Минздрава России отработать стандарты лечения больных наркоманией в острой фазе опиоидной абстиненции («Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных», подготовленные коллективом авторов: В. Б. Альтшулер, М. Л. Рохлина, Н. В. Стрелец, И. Д. Даренский, С. Л. Кравченко, С. И. Уткин, 1998). Стандарты регламентируют использование определенного комплекса фармакотерапевтических средств, не ограничивая тем не менее врача в индивидуальном подходе к больному. Авторы предлагают единые, наиболее прогрессивные и выверенные технологии обследования и лечения в соответствии со степенью тяжести опиоидного абстинентного синдрома с учетом шифра международной классификации болезней (МКБ-10).

Модели протоколов включают описание симптомов абстиненции по степени ее тяжести, определяют условия, сроки и требования к результатам лечения больного, дают реестр необходимых обследований и наблюдений с указанием конкретных компонентов психофармакологического комплекса лечения, адекватного по объему и длительности курса тяжести абстинентного синдрома.

Табличный вариант содержания стандартов (таблицы 8, 9) дает представление о требованиях к лечению абстинентного синдрома, рекомендуемых в упоминаемом документе.

Приведенные модели протоколов лечения направлены на проведение необходимого минимума оказания наркологической помощи, но не предполагают шаблонизации врачебной деятельности. Дозировки препаратов, дополнитель-

Степень тяжести ОАС, симптомы	
1	
Легкая	Симптомы: нерезко выражены вегетативные расстройства, ринорея, слезотечение, частое дыхание, озноб, алгический синдром не выражен или слабо выражен
Средняя	Симптомы: нерезко выражены вегетативные расстройства, алгический синдром, психопатологическая симптоматика
Тяжелая	Симптомы: резко выражены все проявления ОАС, как соматовегетативные, так и психопатологические, в том числе расстройства сна

Таблица 8

Требования к условиям и результатам лечения опийного абстинентного синдрома (ОАС)

(по: В.Б. Альтшулер и др. «Стандарты (модели протоколов)
диагностики и лечения наркологических больных», 1998)

Степень тяжести ОАС, симптомы	Условия, сроки лечения	Обязательный объем анализов при любой тяжести ОАС	Наблюдение	Требования к результатам лечения
1	2	3	4	5
Легкая Симптомы: нерезко выражены вегетативные расстройства, ринорея, слезотечение, частое дыхание, озноб, алгический синдром не выражен или слабо выражен	Амбулаторное, 3–5 суток	Общий анализ крови и мочи,	Контроль АД. Консультации терапевта, невропатолога	Полное купирование абстинентных расстройств. Стабилизация показателей гемодинамики
Средняя Симптомы: нерезко выражены вегетативные расстройства, алгический синдром, психопатологическая симптоматика	Стационарное, не менее 7 суток	билирубин сыворотки крови, общий белок и его фракции, печеночные ферменты, остаточный азот и мочевина сыворотки,	Контроль АД, ЭКГ. Консультации терапевта, невропатолога	Полное купирование абстинентных расстройств. Смягчение гемодинамических показателей. При недостаточном эффекте – продление сроков лечения
Тяжелая Симптомы: резко выражены все проявления ОАС, как соматовегетативные, так и психопатологические, в том числе расстройства сна	Стационарное, 10–12 суток	анализ крови на ВИЧ-инфицирование	Контроль АД, ЭКГ. Консультации терапевта, невропатолога и профильных специалистов	Купирование острых абстинентных расстройств, выравнивание гемодинамических показателей. При недостаточном эффекте – продление сроков лечения

Таблица 9

**Стандартный объем лечения опиоидного абстинентного синдрома
в зависимости от степени выраженности его проявлений**
(по: В.Б. Альтшулер и др. «Стандарты (модели протоколов) диагностики и лечения
наркологических больных», 1998)

Степень выраженности ОАС	Стандартная терапия
1	2
Легкая	Специфическая фармакотерапия, транквилизаторы и снотворные, препараты, подавляющие влечение, корректоры поведения, антиконвульсанты, немедикаментозная терапия.
Средняя	Тот же объем фармакологических средств плюс: аналептики, антиаритмические, корректоры тканевого обмена, кардиотоники, препараты калия, магния, анальгетики
Тяжелая	Дополнительно к вышеуказанному объему препаратов добавляют: полиионные растворы, 5% раствор глюкозы

ные назначения зависят от выраженности клинической симптоматики и сопутствующих соматических проявлений.

Применение только медикаментозной терапии при абстинентном синдроме, развившемся после abortивной отмены хронического приема высоких доз наркотика, недостаточно. Этим больным требуются дополнительные назначения, направленные на купирование болевого синдрома, инсомнических и других психопатологических расстройств.

Кроме того, следует учитывать наличие у пациентов сопутствующего токсического поражения печени и других внутренних органов, при которых назначение гепатотоксических препаратов не показано. Из сказанного вытекает целесообразность применения альтернативных немедикаментозных методов, таких, как экстракорпоральная детоксикация (плазмаферез, гемосорбция), гипербарическая оксигенация в сочетании с массажем, иглорефлексотерапией и т.д.

4

Холинреактивная система – главная патогенетическая мишень в рамках холистического подхода к лечению опийной наркомании

Представленная в 1 главе картина клинических проявлений острой фазы опийной абстиненции с позиции современной изученности их патогенетической базы (2 глава) логически подводит к обоснованности выбора холинреактивной системы в качестве патогенетической мишени терапии. Оправданность подобного выбора мы базируем на нескольких фундаментальных аспектах, постулируемых научными исследованиями холинергической системы на современном этапе (см. гл. 2). Это, во-первых, **филогенетическая базисность** холинергической системы. Во-вторых, ее **функционально-продуктивная задействованность на всех уровнях** интегрированных естественных систем организма, имеющих непосредственную «заинтересованность» в формировании наркотического статуса больного в условиях дезадаптивных влияний хронической опийной интоксикации. В-третьих, вытекающая из первых двух постулатов **универсальность ее функционально-продуктивной активности** при корпоративном взаимодействии нейроформаций в гомеостатической регуляции. В-четвертых, и это очень важно, **резистентность холинергической системы к повреждающему воздействию опиатов**, то есть, принимая участие в процессах ауторегуляции в условиях наркотического гомеостаза, холинергическая система, имея свойство ригидности по отношению к наркотику, сохраняет определенное резервное депо глубинной памяти, которое составляет базу саногенных преобразований при условии разрушения сложившихся патологических нейромедиаторных связей.

Свойство резистентности холинергической системы по отношению к повреждающему действию наркотика четко просматривается по исследованиям, описанным Г. В. Морозовым с соавт. (1984) в лабораторных экспериментах при анализе реактивности различных нейронов ЦНС в ответ на прямое микроэлектрофоретическое подведение к ним микродоз морфина. Выводы цитируем дословно: «Морфин особенно сильно влияет на те системы мозга, в которых медиация осуществляется биогенными аминами (дофамином, норадреналином, серотонином). Он меньше воздействует на центральные холинергические механизмы» (выделено нами). Сказанное является весомым аргументом в пользу большей сохранности функционального депо холинергической системы, опиатная ригидность которой дает возможность для терапевтической индукции регенеративных процессов при условии терапевтического воздействия на холинергическую систему.

Две основные (базисные) наиболее древние нейромедиаторные системы – холинергическая и адренергическая – определяют адаптивный баланс организма в условиях воздействия на него внешней среды и поступления в организм как полезных, необходимых организму, так и травмирующих, токсических экзогенных факторов. Ауторегуляторные процессы, происходящие при этом в организме, направлены на приспособление функционирования организма к создавшимся условиям, начиная с клеточного уровня, где происходит адаптивная трансформация интрамембранных и внутриклеточных реакций, с последующим каскадным развитием механизмов в иерархии системообразующих интегрированных уровней вплоть до органного и организменного.

Реактивная встроенность холинергической системы в последовательно развивающиеся взаимодействия интегрированных естественных систем отмечается многими авторами. А. И. Майский с соавт. (1982) и другие исследователи отмечают значительную роль холинергических синапсов в механизме действия наркотических средств на уровне синаптической передачи нервных импульсов. В 1976 году С. С. Крылов создал гипотезу о пресинаптическом действии м-холиноблокаторов. В 1983 году Р. Н. Рахимов с соавт. установили, что при действии м-холиноблокаторов наблюдается выделение из пресинаптических терминалей нейромедиаторных аминокислот (гамма-аминомасляной, глутаминовой, аспарагиновой) – основного структурного материала биосинтеза пептидов и белков, дефицит которых является характерным проявлением наркотического гомеостаза.

В 1986 году сформулирована концепция «нейромедиаторного хаоса», который развивается при действии атропиноподобных препаратов, когда под влиянием м-холиноблокаторов возникает одновременное неупорядоченное высвобождение различных нейромедиаторов. Получены новые данные о процессах, происходящих в организме в ответ на введение холинреактивных веществ (С. С. Крылов с соавт., 1999).

Большое значение придается взаимоотношению холинергической и адренергической систем в работах В. В. Скупченко (1985–1994), создавшего фазотонную нейродинамическую теорию моторно-вегетативной регуляции. В его работах отмечается конкретность и глубина представления о различии холинергических и адренергических влияний на гомеостатическое регулирование. Автор отмечает, что холинергическая импульсация, в частности, оказывает мощное воздействие на ряд жизненно важных интегративных биохимических систем – систему циклических нуклеотидов, компоненты биологических мембран, генетический аппарат клетки, механизмы транскрипции, регуляции синтеза ферментов и другие. На те же объекты воздействуют и опиаты (Е. J. Nestler, 1997). Эти данные позволяют предположить, что, воздействуя на одни и те же компоненты реактивного

метаболизма, холиноблокаторы (атропин, скополамин, другие препараты с холинолитическим эффектом), обладающие антагонистическими свойствами по отношению к холиномиметикам (в частности к морфину и его производным), могут приостановить деструктивные процессы биохимического каскада в нейронах при «норме психобиохимической патологии». При abortивной отмене наркотиков конкурентные свойства холиноблокаторов позволяют им оккупировать м-холинорецепторы, вытеснив из них холиномиметики (ацетилхолин, опиаты), изменяя метаболические процессы в острой фазе абстиненции. Подтверждением этому является редукция абстинентной симптоматики при использовании холиноблокаторов при лечении опийной абстиненции, которые отмечаем не только мы, но и авторы многих публикаций (М. Т. Кочмала, А. С. Пинаев, 1973; А. Г. Гофман с соавт., 1979; L. Wandzel, 1988; S. C. Dilsalver, 1988).

Холинергическая иннервация связывается с обеспечением трофотропных и анаболических процессов. Мы уже упоминали выше, что экспериментальными и клиническими исследованиями показано участие холинреактивных систем в органно-системной регуляции, патологические сдвиги которой в острой фазе опийного абстинентного синдрома отмечены в сердечно-сосудистой, дыхательной, нейроэндокринной, пищеварительной системах, в реакциях мышечного тонуса, эмоций, поведения, памяти, в процессах метаболизма, гомеостатических трансформациях (потреблении кислорода, обмене электролитов, свободных жирных кислот и глюкозы, обмене белков), в иммунологической защите (П. П. Денисенко, 1980). Адренергические же влияния способствуют мобилизации анаэробного гликолиза и активации катаболических процессов, в том числе и в нервных клетках. В физиологических условиях холинергические и адренергические механизмы контроля энергопродукции и метаболизма тонко сбалансированы и, в конечном итоге, являются одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих нервную трофику во всех тканях и органах, включая поддержание определенной структурной организации и направленности течения биохимических процессов (В. В. Скупченко, 1991).

Представленные в предыдущей главе патогенетические аспекты наркомании и полисимптомность проявлений абстинентного синдрома в корреляции с нарушенной нейромедиацией показывают вовлеченность в патологические процессы моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина), опиоидных пептидов, гамма-аминомасляной кислоты и других нейромедиаторов. Определены анатомические локусы, содержащие тот или иной нейромедиатор, и предполагаемый биохимический каскад реакций, происходящий при поступлении наркотических веществ (в частности опиатов) в организм.

В то же время известно, что холинергическая система участвует в коррек-

ции дисбаланса норадреналина, дофамина, серотонина (Н. С. Сапронов, 2000; Н. А. Лосев, 2000), гамма-аминомасляной кислоты, опиоидных пептидов, субстанции Р и др. (M. W. Decker, J. L. McGaugh, 1991) – всех тех компонентов гомеостатического регулирования, которые, как было уже сказано, так или иначе вовлечены в процесс дезадаптивных нарушений из-за наркотической интоксикации. Логично предположить, что терапевтическая активация коррективной функции холинергической системы, то есть активация «глубинных» нормофункций будет способствовать инверсии указанного дисбаланса в сторону нормализации продуктивно-функциональных взаимодействий.

Невозможно представить себе, что та или иная нейромедиаторная система работает автономно, если даже в пределах одной системы на одном нейроне имеется более одного нейромедиатора. В литературных источниках освещается концепция сотрансмиссии, когда в паре с моноамином находится нейропептид, например ацетилхолин–энкефалин, ацетилхолин–нейротензин, норадреналин–энкефалин, норадреналин–нейротензин. Колокализация нейромедиаторов подтверждает наличие мультиактивности только у одного нейрона, что говорит о резерве дополнительных компенсаторных возможностей организма, активация которого (резерва) вполне вероятна при целенаправленном воздействии на холинергическую систему. А о том, какие реакции происходят в связанных упорядоченным образом миллиарде нейронов головного мозга при воздействии того или иного агента, фактора, заставляющего организм приспосабливаться к новым условиям существования, говорить сегодня практически невозможно. Клиницисту доступны лишь манифестные признаки воздействия того или иного агента, и именно по этим признакам можно составить результирующее представление об эффекте и характере терапевтического воздействия.

Но с уверенностью можно говорить о своего рода эволюционной нейрокорпоративности систем ЦНС, их гармоничном взаимосвязанном функционировании и взаимовлиянии. Доказанным является факт функционально-продуктивного влияния филогенетически более древней холинреактивной системы на более поздние формации ЦНС. Постулирование эволюционно-базисной встроенности холинреактивной системы и признания ее облигатного участия в ауторегуляторных взаимодействиях всех уровней интегрированных естественных систем подтверждает клиническую целесообразность ее приоритетного вовлечения в терапевтический процесс реабилитации больного наркоманией.

Основанием для выбора холинергической системы в качестве терапевтической мишени служит также ее базисность в реализации реактивных свойств других нейромедиаторных систем.

Рецепторы холинреактивной системы представлены во всех структурах

головного мозга. Доказано, что практически все отделы ЦНС содержат холинергические нейроны, а конечный эффект применения фармакологических веществ зависит от плотности распределения холинорецепторов, функциональных связей отделов головного мозга и избирательной чувствительности холинорецепторов к примененному агенту.

П. П. Денисенко (1965), Ю. С. Бородкиным (1967) и другими авторами получены доказательства наличия холинреактивных образований в коре головного мозга, лимбической системе, ретикулярной формации, других образованиях ствола мозга, мозжечка, спинного мозга, то есть практически во всех крупных отделах ЦНС. Анатомически холинергическая система берет свое начало в базальных отделах переднего мозга и диффузно проецируется по всей коре головного мозга с наибольшим представительством в лимбической и окололимбической областях (Ю. И. Александров, 1997; J. L. Cumming, 2000; S. M. Stahl, 2000).

Нейроанатомическая локализация центра холинергической системы в головном мозге находится в базальном ядре Meynert, откуда аксоны холинергических клеток проходят в гиппокамп, миндалину и по всему неокортексу (см. рис. 12)

Холинергические нейроны вырабатывают холинацетилтрансферазу, которая транспортируется в проекционные зоны, где служит катализатором синтеза ацетилхолина. Вся холинергическая иннервация коры головного мозга и таламуса человека исходит из этих холинергических образований.

Специфические холинергические нейроны участвуют в процессах корковых функций, опосредованно формируя когнитивные процессы. Нарушение памяти связывают с холинергическим дефицитом. Отсюда становится понятным, что воздействие на холинергические образования дает возможность влиять на указанные процессы. Возможно, что мышление и обучение, психотерапевтическое воздействие вызывают выработку нейротрофических факторов (S.M. Stahl, 2000), и психотерапия, влияя с их помощью на нейромедиаторные процессы, может параллельно с фармакологическим воздействием изменять эмоции и поведение. Мозг без умственных упражнений теряет свою способность мыслить и запоминать. Сказанное обосновывает необходимость в быстрейшем купировании физической зависимости, достижении адекватности ментальной сферы больного для его активного включения в психотерапевтический процесс реконструкции личности, переориентации мотиваций и установок.

Учитывая значимость специфических холинергических нейрокомпонентов мозга в когнитивных процессах, становится очевидной целесообразность использования холинреактивных веществ в комплексном лечении опийной абстиненции.

Участок холинергических нейронов в интернейронах полосатого тела

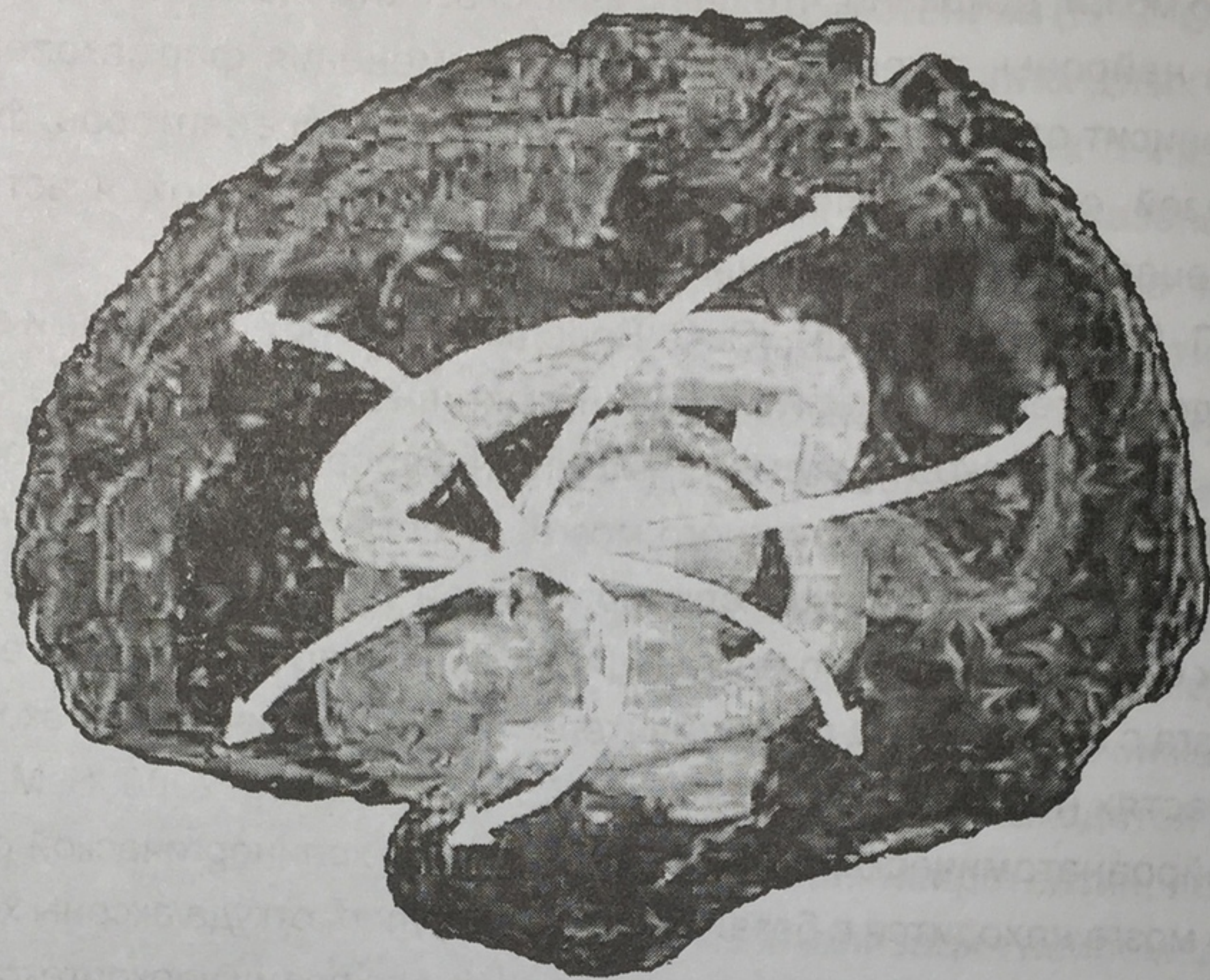


Рис. 12. Холинергические пути иннервации структур головного мозга. (по: Cummings, Jeffrey L., *Cholinesterase Inhibitors: A New Class of Psychotropic Compounds*. The American Journal of Psychiatry 2000, vol. 157(1), pp. 4–15).

(Striatum) не связан с функцией памяти, но сдвиг нейромедиации в полосатом теле влияет на двигательную активность, изменение которой мы наблюдаем при введении в организм холинолитиков.

Численное преобладание м-холинреактивных элементов в ЦНС со своей спецификой и реактивной избирательностью, адекватной каждой из подсистем мозга, обуславливает гомеостатическую специфику метаболизма. М-холиноблокаторы, как и опиоиды, воздействуют на м-холинорецепторы через интрамембранные G-протеины, вызывая каскад внутриклеточных биохимических реакций.

Известно, что нарушение тесного взаимодействия образований мозга влечет изменение их функций вследствие блокирования в них холинреактивных элементов, относительного сдвига в существующих взаимосвязях, выпадения или усиления влияния других образований, то есть вследствие межцентральных отношений. В «компетентности мозговой ткани» особое значение придается нейронной сети, чувствительной главным образом к холинергическим веществам. Ощущение сонливости и тревоги, депрессии и приподнятого настроения могут быть обусловлены действием адренергического механизма, тогда как **более активные переживания регулируются холинергически**. Последнее под-

черкивает важность и необходимость терапевтического воздействия на холинреактивную систему.

Для понимания биохимических механизмов действия психотропных препаратов значительный интерес представляет топография холинорецепторов в центральной нервной системе. В структурах головного мозга преобладают м-холинреактивные системы, концентрация м-холинорецепторов выше н-холинорецепторов примерно на четыре порядка, что предопределяет чрезвычайно высокую чувствительность ткани головного мозга к действию физиологически активных веществ — лигандов м-холинорецепторов (Ю. И. Губский с соавт., 1997).

Ответные реакции организма в виде возбуждения или торможения, вызванные экзогенными агентами, эндогенными токсинами, эмоциональными факторами или воздействием внешней среды, травматическими повреждениями, осуществляются через центральные и периферические холинергические формации. Даже энергомобилизирующее влияние симпатических нервов имеет трансхолинергическую организацию и реализацию. Интенсивность адаптации водного, электролитного, углеводного, тромбоцитарного, гормонального метаболизма в этих условиях также зависит в первую очередь от деятельности холинергических систем.

Универсальность холинреактивных систем как медиаторов передачи управляющих сигналов, в том числе и на обменные процессы, с одной стороны, а также выраженность их функциональных изменений, метаболизма ацетилхолина и активности холинэстеразы при наркоманиях и алкоголизме — с другой, позволяют предполагать, что изменение функционирования холинреактивных систем играет существенную роль в патогенезе химической зависимости. Направленным воздействием на холинреактивные системы можно не только предотвратить действие анальгетиков, но при совместном применении предупредить развитие пристрастия (П. П. Денисенко, 1965).

Известно, что память формируется не только с участием ацетилхолина, но и других нейромедиаторных средств (норадреналин, адреналин, серотонин, опиоиды и др.). Однако ведущим каналом управляющих сигналов (обмен информации, материи, энергии) являются холинергические системы. «...каждый канал передачи нервных импульсов имеет подканалы, биохимические системы которых проявляют различную избирательную чувствительность к фармакологическим агентам и участвуют не только в механизмах передачи информации, но и в механизмах регуляции обмена электролитов, углеводов, жиров, белков. Последнее открывает возможность фармакологического воздействия через указанные биохимические системы не только на передачу сигнала, но и на энергетическое и пластическое обеспечение механизмов памяти» (П. П. Денисенко, 1980).

Холинреактивные системы занимают значительное место в развитии

психической зависимости, влияя на процессы памяти и выработку условно-рефлекторных реакций, закрепляющихся при хроническом приеме наркотиков. Условно-рефлекторный характер реакций подтверждают анамнестические данные наших больных, когда они, желая прекратить прием наркотиков, уезжали из своего города, меняли место жительства, окружающую обстановку, круг общения, переживали абстиненцию («кумарили всухую»), длительное время оставаясь без наркотиков. А когда возвращались домой, в тот же город, то, по их словам: «...что-то включалось в мозге, и ноги сами шли туда, где можно поймать «кайф». Прием наркотика для получения удовольствия, процесс приготовления раствора, наличие в руках шприца с наркотиком, предвкушение эйфории от ожидаемого введения наркотика формируют условно-рефлекторные связи, которые закрепляются окончательно в форме психической зависимости, когда состояние депрессии и тяга к наркотику требуют последующего введения очередной дозы, чтобы снять физический дискомфорт, получить удовольствие, создать хорошее настроение. С течением времени порочные условно-рефлекторные связи при хроническом поступлении наркотика в организм становятся более прочными, закрепляются измененными нейробиохимическими процессами в головном мозге.

Обнаруженная выраженная избирательность воздействия на некоторые виды обучения именно холинергических систем позволяет предположить, что холинергические структуры мозга, расположенные как в коре, так и в ближайшей подкорке, являются одним из важных, а в отдельных случаях ведущим звеном в цепи событий, составляющих структурно-функциональную сущность формирования новых связей в процессе обучения (А. Т. Селиванова, С. Н. Голиков, 1975).

При выработанных, твердо закрепленных условно-рефлекторных реакциях и сформированной физической зависимости, выражающейся при отмене наркотика развитием абстинентного синдрома, больной, переживающий острые проявления синдрома отмены, компульсивно ищет очередную порцию наркотика, стремясь улучшить свое состояние. «Я ищу наркотик не для того, чтобы поймать кайф, – говорит больной, – а чтобы чувствовать себя нормальным. И в этот момент могу сделать все, не останавливаясь ни перед чем». Или: «Когда я в порядке, я целую мамочку и папочку – у меня все хорошо. Но когда нет очередной дозы под руками, я готов убить их». Чтобы снять у больного это компульсивное влечение, желание любым путем достать наркотик, необходимо «расшатать» закрепленные условно-рефлекторные реакции, переориентировать его на жизнь без наркотика, то есть «переучить» организм больного, восстановить алгоритм взаимодействия функциональных систем близкий к преморбидному, ослабить ранее выработанные условно-рефлекторные связи.

Исследователи обнаружили ведущую роль м-холинорецепторов в процессе

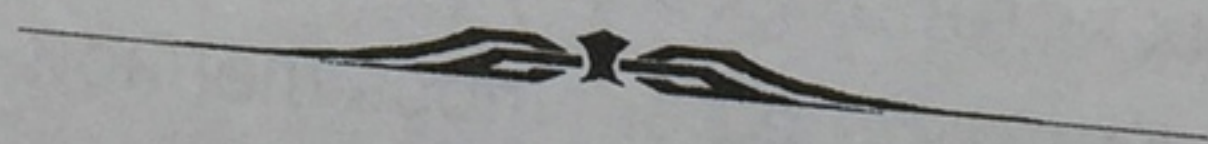
образования условных рефлексов, поскольку их блокада прямо влияет на процесс обучения (А. Т. Селиванова, С. Н. Голиков, 1975). Обучение существенно не нарушается при блокаде адрено- и серотонинреактивных систем головного мозга, которые не имеют, вероятно, определенного значения для формирования условных рефлексов (В. В. Виноградов, С. С. Крылов, 1971).

Отмечено также, что м-холиноблокаторы в минимальных дозах, при которых обнаруживается их биологическая активность, например, скополамин в дозе 0,1 мг/кг, оказывают стимулирующее влияние на выработку условных рефлексов без проявления при этом каких-либо признаков холинергической блокады (П. П. Денисенко, 1965; А. Т. Селиванова, 1969; R. Leaf, S. Muller, 1965). При увеличении доз холиноблокаторов развивается холинергическая блокада с торможением функций головного мозга. Meyer (1965) и др. связали угнетающее влияние м-холинолитиков с их способностью вызывать амнезию. Р. Ю. Ильюченко (1972) объяснил ослабление амнестического эффекта холинолитиков после выработки условного рефлекса тем, что обучение идет на фоне свободных рецепторов. При введении антихолинергических веществ до обучения процесс образования условного рефлекса идет на фоне максимальной блокады холинергических структур. Блокирование холинорецепторов мозга угнетает регуляторные влияния со стороны лимбической и восходящей ретикулярной систем, но не препятствует попаданию сигналов из внешней среды по специальным путям в анализаторы, и таким образом сохраняется возможность регистрации поступающей информации в сформированных «сторожевых пунктах» коры головного мозга. Это, как мы полагаем, может объяснить эффект повышенной внушаемости больных при развитии холинолитического торможения ЦНС, вызванного введением умеренных доз холиноблокаторов, что, в свою очередь, может быть использовано при проведении психотерапевтического воздействия на больного на фоне применения холинолитиков в комплексном лечении абстинентного синдрома.

При экспериментальных исследованиях показано, что на функцию памяти оказывают влияние как холиномиметики, так и холинолитики. Отмечено их разнонаправленное влияние на кратковременную и долгосрочную память: в умеренных дозах холиномиметики ее улучшают, а преимущественно м-холинолитики — ухудшают. Из изложенного следует, что для «переобучения» больного наркомана, то есть при психотерапии и формировании новых условных рефлексов, следует определить время начала психотерапевтического воздействия на него при проведении сеансов центральной холинолитической блокады (ЦХЛБ), о которой подробно мы расскажем ниже, а также необходимую дозу холинолитика и холиномиметика, учитывая более быструю «стабилизацию условного процесса» при использовании холинолитических препаратов. Кроме того, следует учитывать,

что сохраняющиеся «сторожевые пункты» во время проведения сеансов ЦХЛБ помогают усваивать поступающую информацию с сохранением ее на подсознательном уровне. Это дает возможность в ближайшем постсеансном периоде использовать элементы психотерапевтического воздействия.

Сложнейшая ауторегуляция человеческого организма, направленная на выживание в условиях интоксикации от отдельно взятой клетки до организменного уровня и выживания личности в обществе, требует целостного, холистического подхода к решению проблемы наркомании – от эффективной коррекции психобиологических последствий интоксикации до формирования новых условно-рефлекторных связей как на уровне организма, так и на уровне функционирования личности в обществе. Теоретическая обоснованность участия холинергической системы в адаптивном ауторегуляторном метаболизме, а также в формировании новых условно-рефлекторных связей, в том числе на когнитивном и поведенческом уровне, подтверждает целесообразность выбора холинергической системы в качестве мишени терапевтического воздействия для купирования аутодеструктивных установок и инициирования процесса переориентации мотивационной доминанты. Известные свойства холинергической системы как резерва саногенной глубинной памяти позволяют обоснованно надеяться на успех психотерапевтической реадaptации больного, реконструкции его личности и его ресоциализации (J. B. Nazaraliev, V. A. Kinsfator, 2000).



5

Центральная холинолитическая блокада – стержневой метод терапии в острой фазе абстиненции

Название метода «Центральная холинолитическая блокада» (ЦХЛБ) показывает **уровень** терапевтического воздействия – **центральная нервная система; главный** фармакологический компонент терапии – **холинолитик** (*атропин*); основной эффект воздействия – **блокада** (*м-холинорецепторов*).

Сущность метода вытекает из признания базисного характера холинреактивной системы в нейромедиаторных межуровневых взаимодействиях, ее значения в генеральном влиянии на межнейрональные взаимоотношения и на регуляцию систем жизнеобеспечения. Не подлежит сомнению участие холинреактивной системы в афферентной и эфферентной импульсации, в межцентральных взаимоотношениях, в регулирующем влиянии на нейроэндокринную систему, на процессы адаптации к стрессорному воздействию на организм, на систему гомеостаза.

Является установленным, что взаимодействие холинергической системы с другими системами организма эволюционно организовано через ее нейротрансмиттер – ацетилхолин. В норме ацетилхолин, находясь в органичном балансе с другими клеточно-органными продуцентами, является природным регулятором запуска холинергической активности и служит для поддержания динамического равновесия в регуляторной деятельности органов и систем. При абортной отмене наркотика резко нарушается гомеостатический метаболизм «нормы психобиохимической патологии», и организм в условиях депривации токсиканта, встроенного в установившийся патологический метаболизм, теряет приобретенный при хронической наркотизации адаптивный баланс.

Как показали исследования (И. В. Андреева с соавт., 1968; И. Ф. Рамхен, 1968 и др.), введенные в организм опиаты вызывают снижение активности холинэстеразы, результатом чего является выраженное увеличение в крови концентрации ацетилхолина. Для уменьшения концентрации ацетилхолина в крови требуется новая порция наркотика, чтобы снизить активность холинэстеразы. Здесь прослеживается холиномиметический аспект действия морфина. Отмена наркотика приводит к накоплению ацетилхолина в крови, параллельно развиваются симптомы абстиненции. Введение опиата на этом фоне приводит к купированию абстинентных симптомов из-за альтерации нейромедиаторных взаимодействий. Было обнаружено, что подавление морфином нейрональных ответов на ацетил-

холин обусловлено модулирующим влиянием морфина на активность холинорецепторов. Обнаружена корреляция между концентрацией ацетилхолина и количеством опиоидных рецепторов в различных отделах головного мозга (Ю. В. Буров, С. Н. Кожечкин, 1986).

Анализируя факты, лежащие «на поверхности», вполне вероятно гипотеза феномена гиперпродукции ацетилхолина в острой фазе опийной абстиненции.

Морфин, подавляя действие холинэстеразы, подобно ацетилхолину формирует холиномиметический эффект. При опийной наркомании в процессе хронического поступления в организм морфина, последний постепенно встраивается в нейромедиаторный холиномиметический аппарат взаимодействия холинреактивной системы с другими нейроформациями. Органопродуцируемый ацетилхолин и экзогенный хронически поступающий морфин, имея холиномиметическую направленность, в «норме психобиохимической патологии» формируют патологический тандем, совместно участвуя в холиномиметической нейромедиации.

При abortивной отмене наркотика разрушается в первую очередь работа названного холиномиметического патологического тандема. Организм оказывается в ситуации дефицита холиномиметической нейромедиации и реализует гиперпродукцию ацетилхолина в ургентном режиме. С учетом того, что уже сформировавшийся наркотический метаболизм стал доминирующим в гомеостатических взаимодействиях интегрированных систем, гиперпродукция ацетилхолина оборачивается тотальным дисбалансом установившегося патологического гомеостаза.

Но, повторяем, это всего лишь наша гипотеза, поскольку следует объективно отдавать себе отчет о широчайшем спектре нарушенных функционально-продуктивных гомеостатических констант, отраженных в изученных аспектах патогенеза острой фазы абстиненции (глава 2). Наша гипотеза касается непосредственно патогенетической мишени терапевтического воздействия – холинергической системы, функционирование которой, как известно, обеспечивается через медиацию нейроимпульсов ацетилхолином, повышенный уровень которого в острой фазе абстиненции может привести, с учетом нейротропности ацетилхолина, к неадекватной активации холинреактивной системы. При постулировании базисности холинреактивной системы во всех нейровзаимовзаимодействиях подобная активация без терапевтической коррекции оборачивается тяжелейшими генерализованными расстройствами органно-системных функций.

В острой фазе опийной абстиненции гиперпродукция ацетилхолина напрямую обуславливает развитие проявлений фактически всей структуры синдрома абстинентного комплекса.

Как известно, такие проявления острой фазы опийной абстиненции, как

учащение и затруднение дыхания, кишечная, печеночная, почечная колики, гиперсаливация, ринорея, бронхорея, потливость, боли в области сердца вызваны повышенной активностью парасимпатической нервной системы. Эти клинические симптомы являются результатом холинергии. Ацетилхолин ухудшает атрио-вентрикулярную проводимость, сужает коронарные сосуды и просвет бронхов, усиливает перистальтику кишечника, повышает тонус гладких мышц желчевыводящих и мочевыводящих путей, усиливает секрецию желез внешней секреции.

Одновременно в клинике абстиненции мы наблюдаем мидриаз, тахикардию, повышение АД, учащение ЧСС, повышение тонуса мышц, выраженную миалгию и артралгию, которые являются проявлениями патологического возбуждения симпатической нервной системы. Выражены нарушения со стороны центральной нервной системы – это снижение настроения, тревога, внутренняя напряженность, раздражительность, дисфория, нарушение сна, неусидчивость, компульсивное влечение. Схема 2 иллюстрирует сказанное.

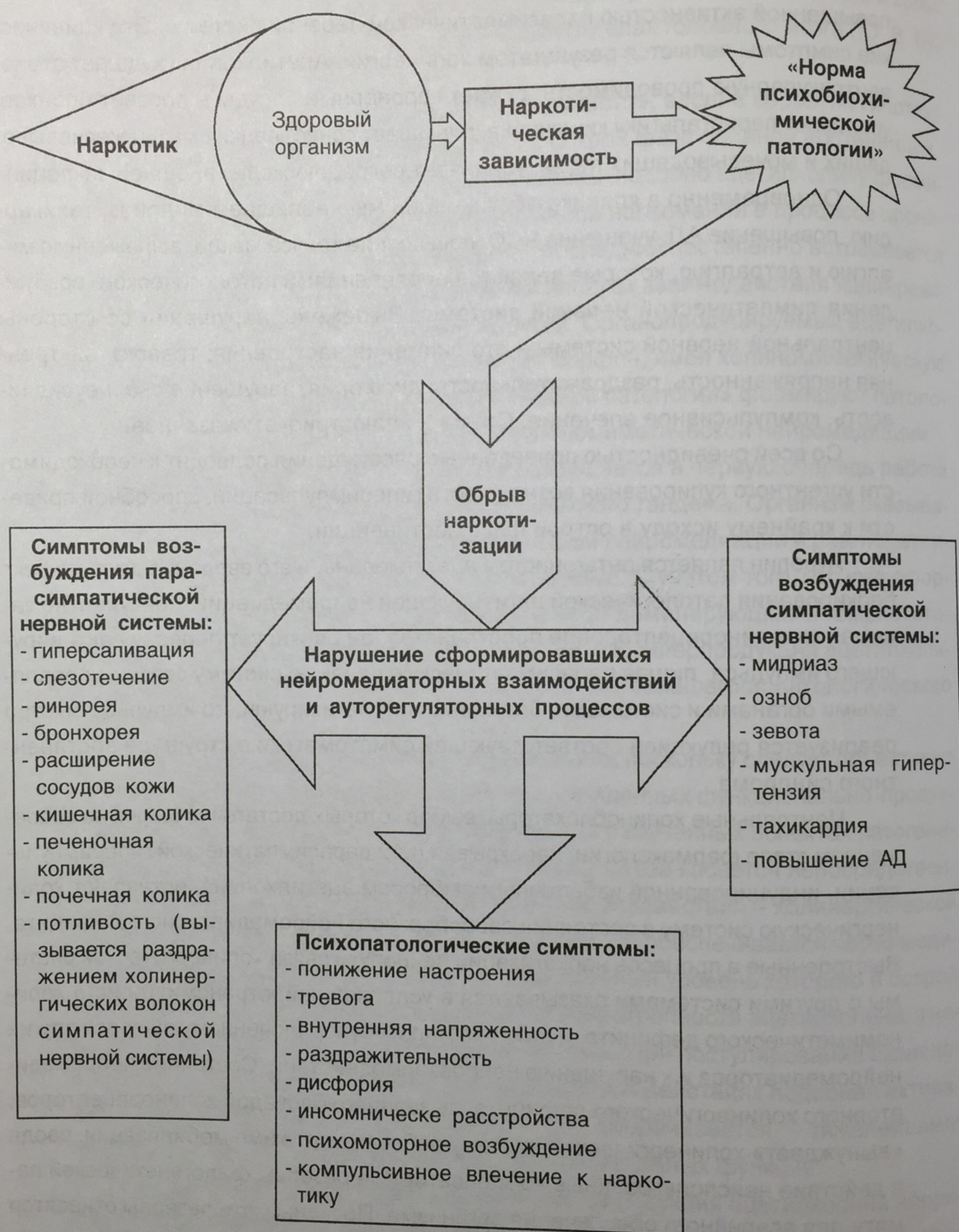
Со всей очевидностью приведенные рассуждения подводят к необходимости ургентного купирования возможности гиперимпульсации, способной привести к крайнему исходу в острой фазе абстиненции.

Атропин является антагонистом ацетилхолина, и его введение дает эффект блокирования патологической активирующей нейромедиации. Конкурентно занимая м-холинорецепторное пространство, он блокирует передачу активирующего импульса, лишая парасимпатическую нервную систему связи с управляемыми органами и системами. Затухание патологизирующего импульса быстро реализуется редукцией соответствующей симптоматики в структуре абстинентного синдрома.

Центральные холиноблокаторы, выбор которых достаточно широк на современном этапе фармакологии, перекрывая пути парасимпатической гиперимпульсации, индуцированной избыточным выбросом ацетилхолина, оставляют холинергическую систему в состоянии своеобразного нейромедиаторного дефицита. Выстроенные в процессе наркотизации нейропути связи холинергической системы с другими системами оказываются в условиях нейротрансмиссивного холиномиметического дефицита, и это приводит к неупорядоченному выбросу других нейромедиаторов и к нарушению нейровзаимодействий. Состояние нейромедиаторного холинергического дефицита, вызванного блокадой холинорецепторов, «вынуждает» холинергическую систему работать в режиме мобилизации, вводя в действие неиспользованные компенсаторные резервы филогенетической памяти для аварийного обеспечения организма. Поскольку эти резервы относятся к донаркотическому периоду жизни больного, они могут быть, и являются в действительности, саногенными. Подобное блокирующее воздействие на холиноми-

Клинические проявления абстинентного синдрома

Схема 2



метический нейротрансмиттерный аппарат потенциально создает благоприятный фон переобучения, реституции здоровых условно-рефлекторных связей на всех уровнях интегрированных естественных систем.

Клинически ЦХЛБ реализуется использованием холиноблокаторов – атропина, скополамина и др.

При этом от дозы холиноблокатора зависит объемность центрального холинолитического эффекта. Малые дозы вызывают возбуждение коры головного мозга. Большие дозы приводят к угнетению корковых функций.

Немаловажно, что фармакологическое блокирование активности ацетилхолина осуществляется не одномоментно, а в определенной временной протяженности. В силу своих фармакодинамических свойств холиноблокатор после введения в организм попадает не только на специфические рецепторы, но и в процессе метаболизации задерживается в тканях, создавая определенное депо, длительность существования которого зависит от активности биотрансформации препарата.

Длительное присутствие холиноблокатора в организме, зависящее от его аффинитета к рецептору и от периода полураспада, обеспечивает так называемый отставленный эффект, когда антидот холиноблокатора снимает его воздействие на ЦНС на определенный промежуток времени, а присутствие холиноблокатора в кровотоке «возвращает» центральный блокирующий эффект по мере биотрансформации антидота.

Использование отставленного действия холиноблокаторов, в частности атропина, дает крайне важный терапевтический эффект. Это, во-первых, купирование симптомов абстиненции, главными из которых на этом этапе являются компульсивное влечение и алгические проявления. Во-вторых, это устранение необходимости использования для этих целей соответствующих симптоматических препаратов, что автоматически снимает дополнительную фармакологическую нагрузку – крайне важный факт при токсическом повреждении печени и нарушенной работе выделительных систем.

Мы назвали терапевтическое использование отставленного эффекта холиноблокатора в рамках ЦХЛБ «маятниковым» воздействием. Поскольку это чисто авторская разработка нашего Центра (патент KG № 347), то тактика ее осуществления будет открыта более подробно в разделе клинической реализации ЦХЛБ, где в целостном описании метода эффекты «маяникового» воздействия будут более понятны.

Мы убедились, что на определенной глубине центральной холинолитической блокады сохраняется вербальный контакт с больным при измененном состоянии сознания. Сам по себе феномен очень интересный. Больной вербально контактен, хотя до конца не ориентируется в окружающей обстановке. Именно

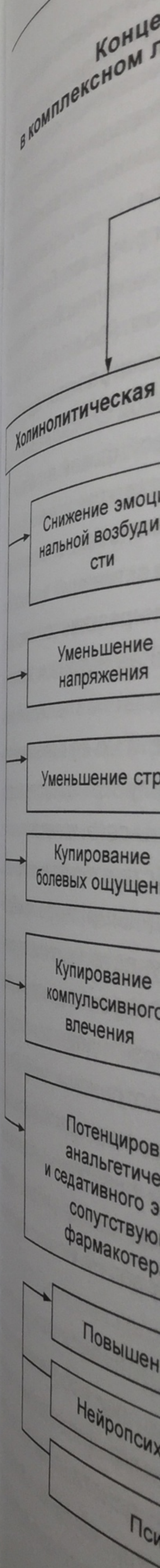
в этот момент у него отмечается повышенный уровень внушаемости. Внушение воспринимается через императив и, что самое интересное, запоминается больным без осознания источника внушения. Иными словами, отточенные психотерапевтические приемы (по тону звучания, ритму произнесения, подбору лексики, по императивности), используемые в момент поверхностной блокады, дают психотерапевтический эффект индукции переобучения, формирования новых установок, переоценки жизненных ориентиров, включая изменения отношения к образу болезни и собственному образу Я, а также к внутрисемейным взаимоотношениям.

Как нам кажется, использование поверхностной холинолитической блокады предоставляет перспективное поле деятельности для психотерапевтической работы с больным.

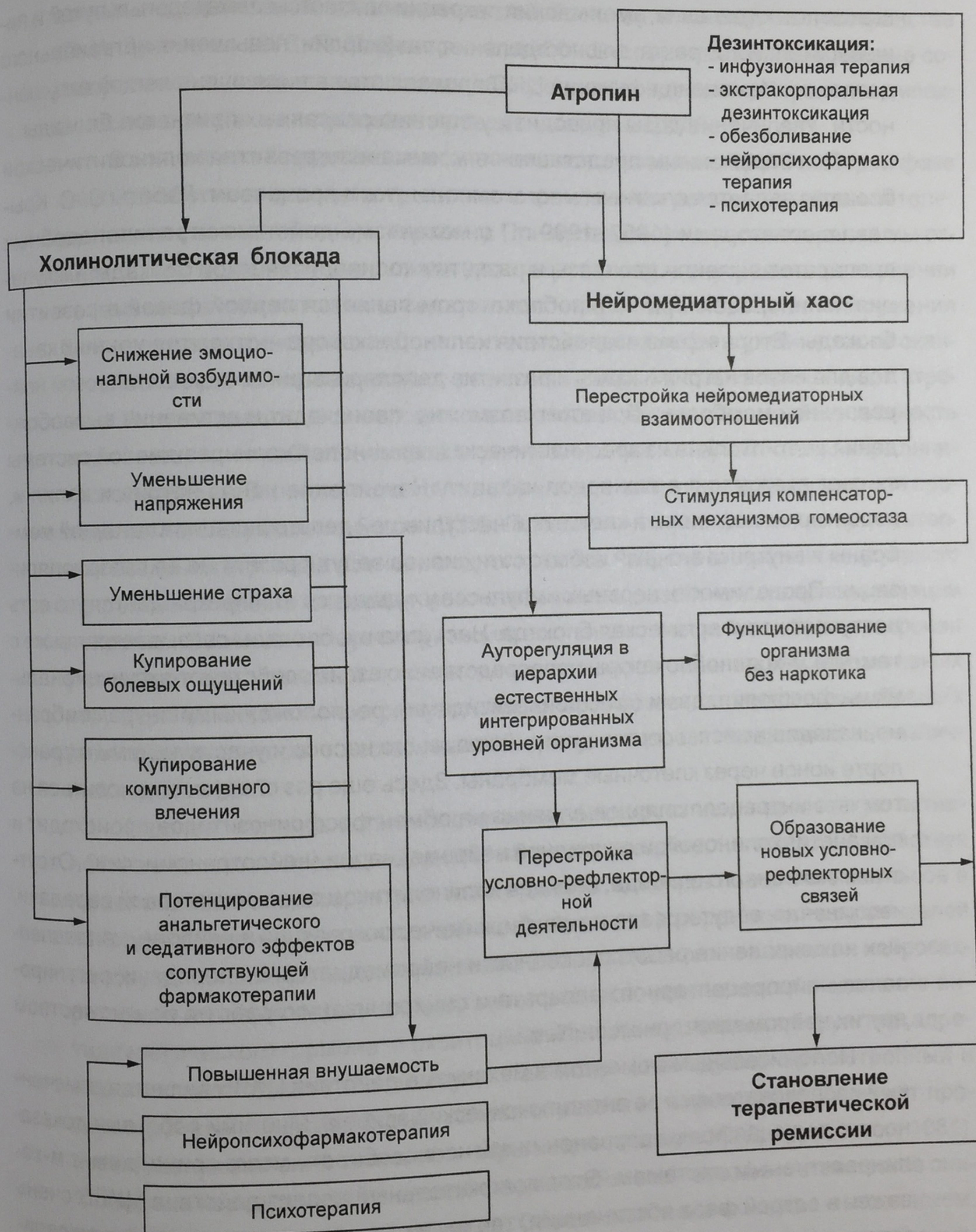
Механизм действия ЦХЛБ. Механизм действия ЦХЛБ – это механизм действия холинолитиков, в частности атропина, на нейромедиаторные механизмы ЦНС при развитии ЦХЛБ. Возникающая в процессе развития холинолитической блокады активация симпатических реакций ведет к перестройке нейромедиаторных и гормональных взаимоотношений, стимуляции компенсаторных механизмов гомеостаза, адаптации биохимических и физиологических систем и индуцирует процессы адаптации организма к функционированию без наркотика (см. схему 3).

Активность ацетилхолина легко снимается атропином в связи с тем, что сродство атропина к м-холинорецептору в 1000 раз больше, чем у ацетилхолина. Это позволяет купировать многие симптомы острой фазы абстинентного синдрома, вызываемые активизацией холиномиметического эффекта этого нейромедиатора.

По результатам исследований интактных больных (не больных наркоманией) отмечено, что в пределах первого часа после введения атропина в организм наступает неупорядоченное высвобождение различных нейромедиаторов из пресинаптических терминалей, в результате которого и возникает «нейромедиаторный хаос». Развивающаяся при этом блокада холинорецепторов препятствует проявлению физиологических холинергических эффектов ацетилхолина, в то время как действие других (моноаминов, нейромедиаторных аминокислот и др.) нейромедиаторов не нарушено (С. С. Крылов с соавт., 1999). По нашим наблюдениям, нейровегетативные реакции во время ЦХЛБ развиваются через 12–20 минут после введения атропина в виде тахикардии, повышения АД, сухости слизистых и кожных покровов, пилоэрекции, мидриаза, а со стороны ЦНС – в виде эйфории или психомоторного возбуждения.



**Концептуальное представление действия атропина
в комплексном лечении острой фазы опиоидного абстинентного синдрома**



Физиологические признаки м-холинергической блокады проявляются при введении холинолитика уже в терапевтических дозах в виде расширения зрачков, повышения внутриглазного давления, нарушения ближнего зрения, уменьшения потоотделения, уменьшения секреции слизистых дыхательных путей и пищеварительного тракта, слюноотделения, тахикардии, повышения артериального давления. Изменения функций ЦНС проявляются в виде очень легкой оглушенности. Увеличение дозы приводит к усилению описанных признаков блокады.

По современным представлениям, механизм развития холинолитической блокады является сложным многокомпонентным процессом. Работы С. С. Крылова с соавторами (1957–1999 гг.) о механизме действия атропиноподобных препаратов выявили две фазы в развитии холинолитической блокады. Оккупация холинорецептора холиноблокатором является первой фазой в развитии блокады. Вторая фаза воздействия холиноблокатора – открытие ионных каналов для ионов натрия и калия и развитие деполяризации постсинаптической нейрональной мембраны. При этом, возможно, происходит и активация высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинреактивной системы за счет вхождения в них ионов кальция. Накопление ионов натрия и калия и, вероятно, ионов хлора в клетке при наступившей деполяризации клеточной мембраны и внутриклеточный избыток этих ионов ведут к развитию ее гиперполяризации. Проводимость нервных импульсов ухудшается или прекращается, то есть наступает холинергическая блокада. Наступление блокады связывается также с тем, что м-холиноблокаторы непосредственно взаимодействуют с функциональными фосфолипидами (фосфоинозотидами), расположенными интрамембранно, находящимися в составе натрий/калиевого насоса и участвующими в транспорте ионов через клеточные мембраны. Здесь еще раз следует остановиться на том, что интрацеллюлярное влияние на обмен фосфоинозитидов происходит и при ацетилхолиновой, и опиоидной нейромедиации (нейротрансмиссии). Отсутствие экзогенного опиоида, блокада холинолитиком ацетилхолиновой передачи, несомненно, ведут к реадaptации биохимических реакций в нейроне, направленных на сохранение работоспособности нейромедиаторной передачи, регулирование нейрорецепторного аппарата и синхронизацию работы со множеством других нейромедиаторных систем.

Положительным моментом в механизме действия ЦХЛБ является отмеченный исследователями ее антигипоксический эффект. Многими работами доказано, что ведущая роль в сохранении жизнеспособности мозга принадлежит м-холинреактивным системам. Этот положительный аспект действия ЦХЛБ очень важен в острой фазе абстиненции, так как в структуре ее проявлений генерализованная гипоксия, в частности токсико-гипоксическая энцефалопатия, являются

ков больных наркоманией, что положительно сказывается на работе гормональной системы и зависимых от нее функций.

При развившейся холинолитической блокаде в клинической картине отмечается периодичность в нарастании и снижении тонуса скелетных мышц, повышении и снижении АД, учащении и урежении ЧСС и ЧД на фоне угнетенного сознания. Такая периодичность в колебании показателей функциональных систем, полагаем, говорит о возникающей в организме реакции саморегуляции взаимоотношений в функционировании симпатической и парасимпатической систем.

Искусственно вызванная «вегетативная мобилизация» (А. Г. Иванов-Смоленский, 1965), или «нейромедиаторный хаос» (С. С. Крылов с соавт., 1999), или, как его еще называют, «адренергический шторм» (Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт, 1993) ведут к метаболической мобилизации. По словам А. Г. Иванова-Смоленского, глубокие изменения происходят «в функциональных взаимоотношениях и работе различных отделов головного мозга, как в соматомоторной, так и в вегетативно-висцеральной деятельности, а, следовательно, вместе с тем в обменных и эндокринных процессах». И хотя это высказывание касается больных, которым проводилась судорожная терапия, вызываемая камфарой, метразолом, кардиозолом, электрошоком, мы убеждены в том, что подобная кратковременная искусственно индуцированная стресс-биохимическая реакция имеет важное значение и для купирования опийного абстинентного синдрома. Вызывая торможение коры головного мозга, атропин одновременно инициирует резкие метаболические изменения, оказывает детоксицирующее воздействие вследствие усиления обмена веществ, вызванного «адренергическим штормом». Следует, однако, предположить, что выраженность метаболических реакций при введении атропина и эффективность терапии будут зависеть от общего исходного состояния больного, дозы и длительности употребления наркотика, сопутствующей патологии, выраженности абстиненции.

Кроме изложенного выше, нас заинтересовали данные А. Н. Грабового (1999) о влиянии атропина и ацетилхолина на регенерацию нервных проводников. Автор показал, что при введении больших доз атропина в область рассеченного седалищного нерва (исходный раствор концентрации 1 г/л разведен 1/100–1/1000) воспалительная реакция в месте травмы менее выражена, чем в контроле, а вновь образующиеся в регенерате нервные волокна расположены более плотно и ориентированы вдоль оси нерва. Введение ацетилхолина в место травмы нерва не дало такого результата. Логично предположить, что холиноблокирующий эффект атропина при включении внутриклеточных механизмов вплоть до трансмиссии генов может привести к положительной динамике измененной цитоархитектоники головного мозга, редукции патологических изменений

синапсов и дендритов и хотя бы частичной их регенерации на фоне проводимой атропинотерапии (это, конечно, требует экспериментальных подтверждений).

Изменяя межсистемные нейромедиаторные взаимодействия, холинолитики активно воздействуют не только на биохимические процессы организма, но и ведут к положительным сдвигам в ментальной сфере, что подтверждается клинически редукцией психопатологической симптоматики и улучшением когнитивных процессов.

Отмеченное выше влияние атропина на внутриклеточные процессы, межцентральные взаимоотношения, адаптационные эффекты гомеостаза в сочетании с дезинтоксикационной терапией, нейропсихофармакотерапией и психотерапией приводит, как мы отмечаем клинически, к стойкой редукции абстинентных проявлений.

Быстрая редукция симптомов абстиненции, связанная с мобилизацией адаптивных компенсаторных механизмов, вызванных холинолитической блокадой, позволяет оперативно включить в терапевтический комплекс психотерапевтическую коррекцию психопатологических проблем больного.

К вопросу о корректности терминологии: «атропиновая кома» или «центральная холинолитическая блокада»? Анализ доступных литературных источников показывает, что авторы, использующие атропиновое воздействие для лечения наркологических и психически больных, определяют эту методику как **«атропинокоматозная терапия»** (АКТ) (Е. Ф. Бажин, 1984 и др.), или **«атропиновая кома»**, что, по нашему мнению, терминологически не соответствует состоянию организма больного, которое развивается после введения индивидуально подобранной дозы атропина. «Кома» означает патологическое состояние организма и относится к его терминальным характеристикам. А. П. Зильбер (1984) пишет, что «кома» — не слишком четко толкуемый термин. В переводе с греческого «кома» означает глубокий сон, но сомноленция, сопор и ступор, нередко рассматриваемые как стадии комы, в переводе тоже означают глубокий сон, бесчувственность. Тем не менее **кома** — это **тяжелая церебральная недостаточность как следствие развившихся критических процессов**, когда наблюдаются гипоксия, гиповолемия, нарушение метаболизма и другие расстройства, к которым мозг очень чувствителен, даже если нейроны не были непосредственно травмированы агрессивным фактором (травма черепа, тяжелые нарушения обмена веществ, печеночная гипогликемия, уремическая кома и т.п.).

Кроме того, в руководстве по психиатрии П. Г. Сметанников (1996) подчеркивает, что при коме **«сохраняется деятельность лишь жизненно важных**

центров – дыхательного и сосудодвигательного. Однако при неблагоприятном развитии событий нарушается и их функционирование, и больной, не выходя из комы, может умереть. Кома, таким образом, – самое тяжелое глубокое помрачение сознания, его выключение».

Нижеприводимая таблица 10 манифестно иллюстрирует сказанное и демонстративна для последующего подтверждения наличия разницы между «комой» и целенаправленно вызванным состоянием больного, которое мы называем «центральная холинолитическая блокада» (ЦХЛБ) под воздействием терапевтических доз атропина.

Из анализа приведенных в таблице 10 определений термина «кома» видно, что кома – это состояние организма, вызванное воздействием экзо- или эндогенного фактора, приведшего к потере сознания и расстройству деятельности жизненно важных органов и систем **без вмешательства** медперсонала и требующее проведения интенсивной терапии или реанимации для выведения из этого состояния. Она развивается в результате **случайного воздействия** внешних токсических, травмирующих факторов или эндогенных продуктов интоксикации, появляющихся в организме вследствие нарушения обменных процессов, ведущих к развитию **терминального состояния**.

Целенаправленное воздействие на те или иные системы организма лекарством, назначенным врачом с определенной терапевтической целью, является **лечебным воздействием**. Проводимое специалистом лечебное воздействие тем или иным препаратом и вызываемое при этом **целевое контролируемое изменение состояния сознания и рефлекторной деятельности** организма не могут расцениваться как коматозное состояние. Этот постулат является неоспоримым и составляет базу любого лечения.

При выборе индивидуальной дозы атропина как агента целенаправленного воздействия на ЦНС, в частности на функционирование нейромедиаторных структур, сопряженных функционально с холинергической системой, нами преследуется прежде всего лечебная цель.

Атропин, являясь м-холинолитиком и будучи антагонистом ацетилхолина, вызывает центральную и периферическую холинолитическую блокаду. Глубина блокады определяется подбором индивидуальной дозы атропина с учетом тахифилаксии и степенью толерантности больного к препарату. При выборе вводимой дозы холинолитика мы учитываем вид используемого больным наркотика, дозу и стаж наркотизации, массу тела больного, реакцию на стартовую дозу препарата в рамках курса атропинотерапии. Терапия направлена на коррекцию нейромедиаторных взаимодействий в условиях функционирования организма при abortивной отмене наркотика. Вызванный введением атропина «нейромедиаторный хаос» активизирует адаптационный функциональный ре-

Определение по

Источник	
1. Справочник по реанимации» под ред. проф. И.З. Клявзуника, Минск, 1978. С. 70	Коматозное состояние и кома
2. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии», А.П. Зильбер, М., 1980. С. 95	Коматозное состояние и кома
3. А.А. Бунятян, Г.А. Рыбов, А.З. Маневич, «Анестезиология и реаниматология», М., «Медицина», 1984, С. 388-389	Коматозное состояние и кома
4. Детская анестезиология-реаниматология», учебник под ред. проф. В.А. Михельсона, М., 1985	Коматозное состояние и кома
5. Словарь медицинских терминов» под ред. проф. И.Н. Теренкова, Г.В. Стрельцовой, ВЦНФ, М., 1990	Коматозное состояние и кома
6. Большой энциклопедический словарь» под ред. А.М. Прохорова, 2-е изд., М., СПб., 1998. С. 553	Коматозное состояние и кома
7. С.С. Крылов с соавт., «Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинолитические препараты», СПб., изд-во «Лань», 1999. С. 25	Коматозное состояние и кома

Таблица 10

Определение понятия «кома» с позиций разных авторов

Источник	Определение термина
1	2
1. «Справочник по реанимации» под ред. проф И.З. Клявзуника, Минск, 1978. С. 70	Комой называют бессознательное состояние с расстройством рефлекторной деятельности и дисфункцией внутренних органов вследствие глубокого торможения функции коры головного мозга и подкорковых структур. Это финальная стадия различных заболеваний, травм, интоксикаций
2. «Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии», А.П. Зильбер, М., 1980. С. 95	Кома – это клиническое проявление поражения высшего органа регуляции организма – головного мозга, и коматозное состояние само по себе вызывает в организме тяжелейшие функциональные расстройства, которые, в свою очередь, усугубляют кому
3. А.А. Бунятян, Г.А. Рябов, А.З. Маневич, «Анестезиология и реаниматология», М., «Медицина», 1984, С. 388-389	Кома – состояние, характеризующееся отсутствием сознания, нарушениями рефлекторной деятельности и функций жизненно важных органов и систем. Любое заболевание и повреждение могут при возникновении осложнений – поражений ЦНС – привести к коме, однако более вероятно ее развитие при первичном поражении мозга вследствие глубокой гипоксии, отравлений, при черепно-мозговой травме, расстройствах мозгового кровообращения, инфекции, тяжелых нарушениях обмена
4. «Детская анестезиология-реаниматология», учебник под ред. проф. В.А. Михельсона, М., 1985	Кома – тяжелое состояние организма, при котором резко нарушено или даже отсутствует сознание, происходит нарушение рефлекторной деятельности и расстройство жизненно важных органов и систем. Оно развивается вследствие глубокого торможения коры головного мозга, распространяющегося на подкорковые и нижележащие отделы ЦНС
5. «Словарь медицинских терминов» под ред. проф. И.Н. Теренкова, Г.В. Стрельцовой, ВЦНФИ, М., 1990	Кома – глубокое угнетение функций ЦНС, характеризующееся полной потерей сознания, утратой реакции на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма
6. «Большой энциклопедический словарь» под ред. А.М. Прохорова, изд-е 2-е, М., СПб., 1998. С. 553	Кома (греч. – глубокий сон) – это угрожающее жизни состояние, характеризующееся полной утратой сознания, нарушением кровообращения, дыхания, обмена веществ, отсутствием рефлексов. Наблюдается при инсульте, сахарном диабете, гепатитах, уремии, отравлениях (в т.ч. алкоголем) и т.д. Глубокая кома относится к терминальным состояниям
7. С.С. Крылов с соавт., «Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты», СПб, изд-во «Лань», 1999. С. 25	Коматозное состояние характеризуется глубокими расстройствами гомеостаза, протекающими на грани совместимости с жизнью

зерв холинергической системы и мобилизует ее функционально-продуктивные компенсаторные взаимодействия с другими нейроформациями в ауторегуляторных гомеостатических процессах реабилитации больного.

Симпатоадреналовая реакция, индуцируемая введением атропина, реализуется не только перестройкой нейромедиаторных, но и гормональных взаимоотношений, а вместе с ними и других видов обмена, что дает суммарный положительный эффект и позволяет купировать проявления острой фазы абстинентного синдрома. Наличие эффективно действующего антидота атропина делает **холинолитическую блокаду управляемой**, а тщательное мониторирование динамики основных клинических показателей во время сеанса позволяет **устранить малейший риск** ее негативного влияния на жизненно важные функции организма. Клиническая картина состояния больного во время сеанса атропинотерапии соответствует **второй стадии или первому уровню третьей стадии** эфирного наркоза, т.е. глубина блокады является поверхностной, без угнетения рефлекторных реакций.

Вышеизложенное демонстрирует, что состояние больного, достигаемое целенаправленным воздействием атропина на нейромедиаторные холинергические процессы головного мозга в качестве терапевтической мишени, в корне отличается от коматозного состояния, характеризующегося органопатологическим комплексом вследствие воздействия экзо- или эндотоксинов. В связи с этим термин «*атропинокоматозная терапия*» **не соответствует** сущности лечебного воздействия на больного наркоманией. Оправданным и более корректным в этом случае является термин «**центральная холинолитическая блокада**» или **ЦХЛБ**. Этот термин характеризует *обратимое, временно измененное состояние сознания больного, вызванное индивидуально подобранными дозами холинолитических средств (в частности атропина), для перестройки патологических нейромедиаторных взаимодействий ЦНС и индуцирования процессов гомеостатической реабилитации при купировании острой фазы опийного абстинентного синдрома.*

Осуществляемая квалифицированными анестезиологами-реаниматологами центральная холинолитическая блокада в острой фазе абстинентного синдрома является стержневым методом терапии острой фазы опийной абстиненции в рамках холистического подхода к лечению опийной зависимости в Медицинском Центре доктора Назаралиева. Важно, что ее терапевтический эффект относится не только к острой фазе абстиненции, но и реализуется положительным последствием в периоде первичной реадaptации больного и его постгоспитальной реабилитации, поскольку компенсаторные механизмы, мобилизуемые центральной холинолитической блокадой, развиваются динамично и могут поддерживать относительно стабильный гомеостаз достаточно долго для развития устойчивых форм адаптационных процессов.

Атропин — п

Краткая характеристика
Атропин — п
бой тропиновый эфир
ных растений семей
(Hyoscyamus niger L.)
дицинской практике пр
ным представлениям,
линорецепторов. Спо
объясняется наличием
нитет с молекулой энд

Положительные э
высоких доз в психиат
нией, маниакальными
борьбы с резистентно
1969; Е. Ф. Бажин с со
При представлен
практике мы сохранил
мнение относительно
дыдущей главе. М. Т. Н
L. Wandzel (1988) прим
водстве по фармаколо
дицинскому применению
МЗ Украины 30 мая 19
ная терапия предусм
и более в 1% растворе
ми и соматическими ра
рожности при этом мет
ни эффективности ат
метод имеет крайне ог
ров, 2000 и др.) указыва
зах, утверждая, что «и
кованно, что в ре

Атропин – препарат выбора для ЦХЛБ

Краткая характеристика атропина. Атропин химически представляет собой тропиновый эфир d,l-троповой кислоты. Алкалоид, содержащийся в различных растениях семейства пасленовых: красавке (*Atropa Belladonna* L.), белене (*Hyoscyamus niger* L.), разных видах дурмана (*Datura stramonium* L.) и др. В медицинской практике применяется атропина сульфат (*Atropini sulfas*). По современным представлениям, атропин является экзогенным лигандом – антагонистом холинорецепторов. Способность атропина связываться с холинорецепторами объясняется наличием в его структуре фрагмента, обеспечивающего его аффинитет с молекулой эндогенного лиганда – ацетилхолина.

Положительные эффекты атропина были выявлены при использовании его высоких доз в психиатрической практике во время лечения больных шизофренией, маниакальными и депрессивными состояниями и неврозами, а также для борьбы с резистентностью к нейролептикам (Л. Я. Славутская, Г. М. Довгаль, 1969; Е. Ф. Бажин с соавт., 1975; Е. Ф. Бажин, 1984; G. R. Forrer, 1951 и др.).

При представлении материалов по использованию атропина в клинической практике мы сохранили терминологию (дано курсивом) первоисточников. Наше мнение относительно корректности использования терминов приведены в предыдущей главе. М. Т. Кочмала, А. С. Пинаев (1973), А. Г. Гофман с соавт. (1979), L. Wandzel (1988) применили атропин при лечении опийной наркомании. В руководстве по фармакологии М. Д. Машковского (1988), а также в Инструкции по медицинскому применению атропина, утвержденной Фармакологическим комитетом МЗ Украины 30 мая 1996 г., отмечается, что так называемая *атропинокоматозная терапия* предусматривает применение больших доз атропина (100–500 мг и более в 1% растворе) и сопровождается резко выраженными неврологическими и соматическими расстройствами, что требует исключительно большой осторожности при этом методе лечения. В связи с нерешенностью вопроса о степени эффективности *атропинокоматозной терапии* и побочными эффектами ни эффективности *атропинокоматозной терапии* и побочными эффектами метод имеет крайне ограниченное применение». Наши оппоненты (С. Б. Белогузов, 2000 и др.) указывают на опасность применения атропина в повышенных дозах, утверждая, что «использование *атропиношоковой терапии* довольно рискованно, что в результате серии таких процедур формируется органическое

поражение головного мозга, и больной становится еще более неуправляемым». Авторам, судя по первоисточнику, не имеющим собственного клинического опыта в применении указанного метода, делать какие-либо выводы по крайней мере некорректно. Во-первых, никакой шоковой или коматозной терапии мы не проводим (см. наше обоснование в главе 5). Во-вторых, существует вообще потенциальный риск в применении любого фармакологического агента, способного вызвать те или иные осложнения в виде различных реакций непереносимости препарата. *Опасно и рискованно применение препарата специалистом, не знакомым с его особенностями.* Здесь уместно вспомнить слова одного из основоположников советской анестезиологической школы И. С. Жорова, который говорил, что самый лучший способ проведения анестезии тот, которым владеет анестезиолог. В-третьих, как показали наши исследования, никакого органического поражения головного мозга, связанного с проведением центральных холинолитических блокад, не происходит, а встречающиеся проявления энцефалопатии вызваны длительным применением опиатов или перенесенными черепно-мозговыми травмами и не усугубляются в результате лечения. В-четвертых, непрерывное наблюдение за состоянием больного во время сеанса ЦХЛБ, осуществляемое анестезиологом-реаниматологом, позволяет вовремя прекратить сеанс при малейшем подозрении на возникающее нарушение физиологических функций организма больного.

Наш десятилетний опыт применения атропина при лечении острой фазы опийного абстинентного синдрома у более 7 тыс. пациентов доказал высокую эффективность и целесообразность его включения в схему лечения. Сразу следует отметить, что, являясь м-холинолитиком, атропин проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает влияние на холинреактивные системы головного мозга. Одновременно атропин (или его аналоги) блокирует м-холинорецепторы, заложенные в области постганглионарных окончаний холинергических нервов парасимпатической нервной системы и некоторых нервов симпатической нервной системы: потовые железы, гладкие мышцы сосудов нижних конечностей и органов малого таза, что реализуется при атропинотерапии редукцией соответствующих проявлений острой фазы опийной абстиненции.

При внутривенном введении атропина наибольшая его концентрация определяется в печени, почках, желудочно-кишечном тракте и мозговой ткани. Через 10 мин в крови остается 5% введенного количества препарата. Распределение в мозге равномерное, независимо от наличия холинреактивных структур (A. Witter et al., 1973). Легочная ткань, по данным некоторых авторов, является депо м-холиноблокаторов. Связывание м-холинолитиков с белками плазмы практического значения не имеет. Более важным является сродство м-холи-

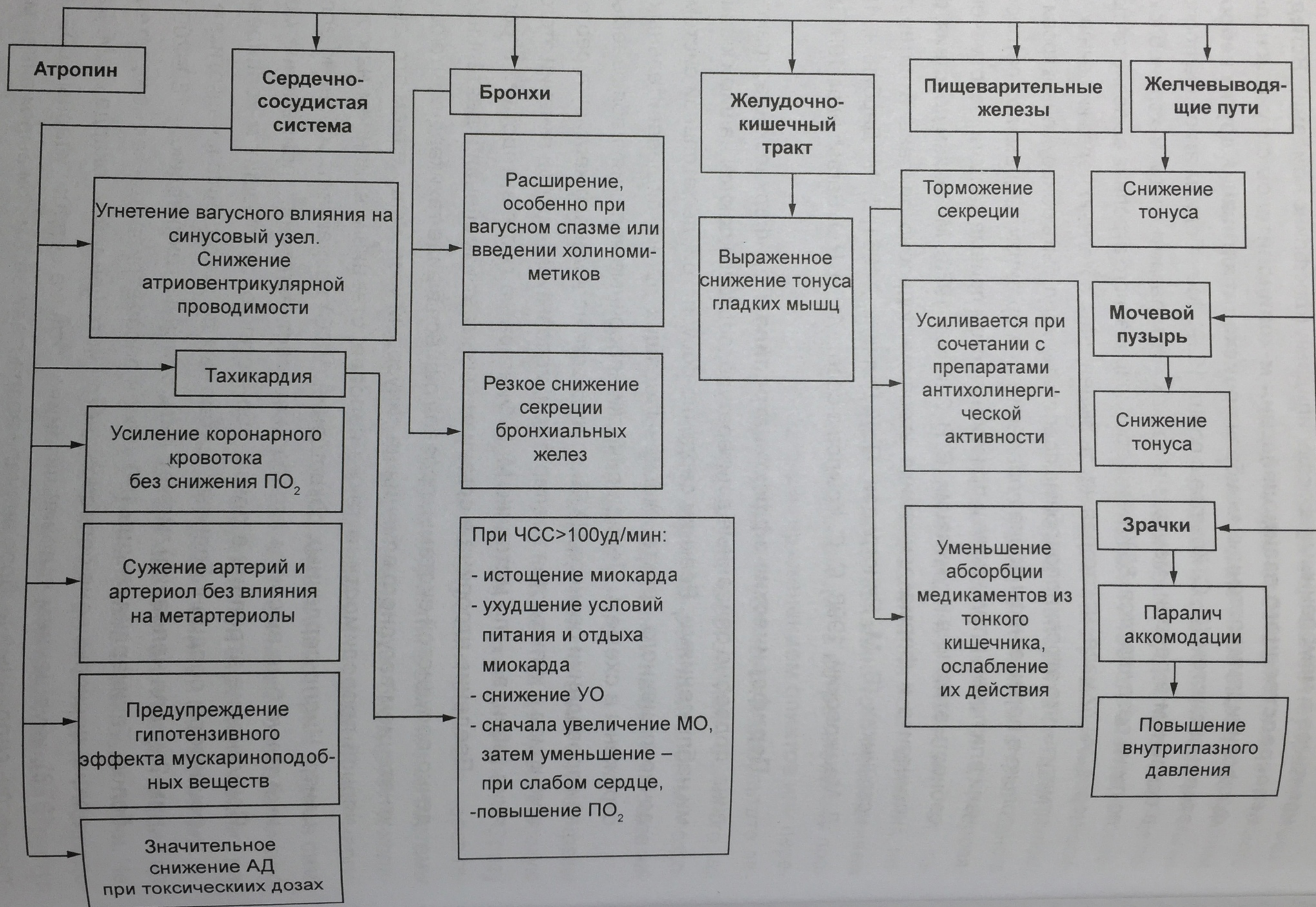
нолитиков с мембранными фосфолипидами (фосфоинозотидами). **Вследствие непосредственного взаимодействия м-холинолитиков с функциональными фосфолипидами клеточных мембран происходит активация других нейромедиаторных систем** (С. С. Крылов с соавт., 1999). Метаболизм атропина происходит в основном в печени, меньше в почках. Эстеразами крови м-холиноблокаторы почти не разрушаются. 85% неметаболизированного атропина выделяется почками через 24–72 часа, некоторая часть выделяется с желчью через кишечник. Важно отметить, что атропиноподобные препараты могут быть обнаружены в крови и моче только в первые часы после попадания их в организм. Однако при патологии печени или почек, в том числе и при хроническом приеме наркотиков, отмечена способность атропина к кумуляции (В. В. Закусов, 1978). Механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика атропина подробно описаны в литературных источниках (В. М. Виноградов, П. К. Дьяченко, 1961; Т. М. Дарбинян, 1973; М. Д. Машковский, 1998; С. С. Крылов с соавт., 1999; P. J. Barash et al., 1996 и др.).

Периферические эффекты атропина. Периферические эффекты атропина, подробно описанные в литературе, подтверждаются нашими клиническими наблюдениями. Реакции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, пищеварительных желез отражены в схеме 4. Периферические побочные явления, наблюдаемые нами при проведении сеансов ЦХЛБ, клинически напоминают картину тиреотоксического криза и купируются препаратами, используемыми при лечении этого состояния (обзидан – по методике М. Г. Фингера), а также антидотами атропина.

Введение атропина в организм вызывает изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся в виде тахикардии, что объясняют угнетением вагусного влияния на синусовый узел и снижением атриовентрикулярной проводимости, а также непосредственным влиянием на сосудистый центр. Число сердечных сокращений (ЧСС) возрастает, особенно если вагусный тонус был высоким (молодой возраст, ваготония, применение морфина). Применение атропина в дозах, полностью блокирующих м-холинреактивные рецепторы сердца у больных, интактных по отношению к наркотикам (в среднем 2 мг для человека), может дать опасную тахикардию – 180–200 уд/мин и более. Тахикардия свыше 100 уд/мин рассматривается как нежелательное явление, поскольку она сопровождается истощением миокарда (Т. М. Дарбинян, 1973), ухудшением условий питания и отдыха сердца; ударный объем снижается, сердечный выброс вначале возрастает, затем при выраженной миокардиодистрофии может снизиться. Работа сердца увеличивается пропорционально ЧСС так же, как и потребление кислорода миокардом. Коронарный кровоток

Схема 4

Периферические эффекты атропина



усиливается, но это усиление может оказаться недостаточным. Гипоксия миокарда еще более отягощает условия работы сердца. Обычные терапевтические дозы атропина (0,5–1,0 мг) не вызывают у человека полной блокады м-холинреактивных рецепторов сердца, но понижают избыточные рефлекторные влияния, реализуемые через блуждающие нервы.

Обычные дозы атропина почти не вызывают гемодинамических сдвигов. Незначительное повышение АД может быть вызвано учащением ЧСС, при этом улучшается атриовентрикулярная проводимость, коронарный кровоток увеличивается. Препарат ускоряет кровоток в мелких сосудах (Hersney et al., 1954), что вызывается сужением артерий и артериол. Тонус метартериол при этом не изменяется. Умеренное повышение АД может быть связано также с потенцированием атропином эффекта адреналина вследствие угнетения вагусного механизма компенсации гипертензии (В. М. Виноградов, П. К. Дьяченко, 1961). Замеченная индивидуальная чувствительность больных к атропину (Г. А. Петровский, 1956 и др.) говорит о необходимости проведения пробы на индивидуальную чувствительность перед началом курса ЦХЛБ.

Положительным периферическим эффектом атропина является его способность расширять бронхи при вагусном спазме, а также снижать бронхокардиальный рефлекс, что широко используется в анестезиологической практике при проведении премедикации в предоперационном периоде. Большие дозы атропина купируют гистаминовый или анафилактический бронхоспазм. Секреция бронхиальных желез при введении атропина резко снижается. Но осушающий эффект атропина ведет к нарушению дренажной функции трахеобронхиального дерева, а это может привести к легочным осложнениям. Влияние атропина на дыхание, по данным литературы, противоречиво. Steinberg et al. (1957) связывают стимуляцию дыхания атропином с нарушением терморегуляции вследствие блокады потоотделения. Наши наблюдения показывают, что учащение дыхания при введении атропина может наблюдаться и при нормальной температуре тела.

Полная блокада вагусных эффектов в обычных условиях достигается при введении взрослому 3–4 мг атропина.

Введение атропина приводит к снижению тонуса гладких мышц желудка и кишечника, желчевыводящих путей, мочевого пузыря. При пероральном приеме лекарств торможение перистальтики желудка и кишечника ведет к уменьшению поступления медикаментов в кровь, ослабляется их действие. Атропин тормозит секрецию пищеварительных желез и усиливает антисекретирующие эффекты медикаментов, обладающих холинолитической активностью (трициклические антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные и др.).

Эффект усиления атропином анальгетической активности болеутоляющих

препаратов позволяет включать его в фармакокомплекс для купирования болевых реакций при опиойной абстиненции (А. К. Кузнецов, Р. А. Теркулов, 1996).

В клинике атропин может быть использован при лечении многих заболеваний: язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчекаменной болезни. Он показан при разнообразных спастических состояниях, спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, а также при повышении секреции слюнных, желудочных, бронхиальных желез, брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, инфаркте миокарда. В анестезиологии он применяется в составе премедикационных смесей, а также как противоядие при отравлении холиномиметиками и антихолинэстеразными веществами. Доза атропина в зависимости от степени тяжести токсических проявлений составляет от нескольких мг до 3000 мг (В. В. Закусов, 1978; М. Д. Машковский, 1988), что, естественно, определяет широту его терапевтического действия.

Центральные эффекты атропина. На схеме 5 представлены симптомы воздействия атропина на ЦНС. Двухфазное действие атропина, характеризующееся первоначальным холиномиметическим эффектом при одномоментном введении с холиномиметиками, может вызвать тяжелое осложнение – развитие резкой брадикардии вплоть до остановки сердца.

Центральные эффекты атропина напрямую зависят от используемой дозы. При воздействии «повышенных доз» атропина на ЦНС отмечается двухфазность его действия, выражающаяся вначале возбуждением, затем торможением мозговых функций. Первая фаза характеризуется двигательным беспокойством, сопровождается эмоциональным возбуждением, галлюцинаторными реакциями, возбуждением дыхательного центра. Появляются гипердинамические реакции сердечно-сосудистой системы. Повышается температура тела.

Постепенно возбуждение сменяется торможением – второй фазой действия. Наступившая блокада проведения импульсов в холинергических нейронах ЦНС, блокада проведения импульсов в ретикулярной формации ствола головного мозга, затруднение передачи импульсов с пирамидных путей на двигательные элементы спинного мозга вызывают седативный и аналгетический эффекты, торможение корковых функций.

Противорвотное действие атропина – один из его центральных эффектов. Но рвота, встречающаяся у некоторых больных на фоне действия атропина, является рефлекторной и связана с сухостью слизистых, приводящей к раздражению чувствительных окончаний языкоглоточного, верхнечелюстного и верхнегортанного нервов (В. М. Виноградов, П. К. Дьяченко, 1961).

Как уже отмечено выше, атропин повышает активность симпатической

Схема 5. Центральные эффекты атропина

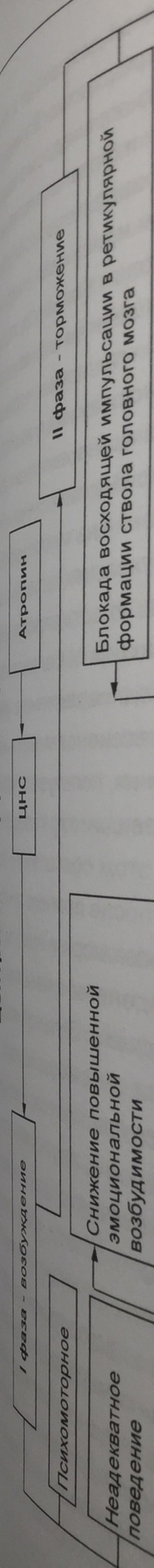
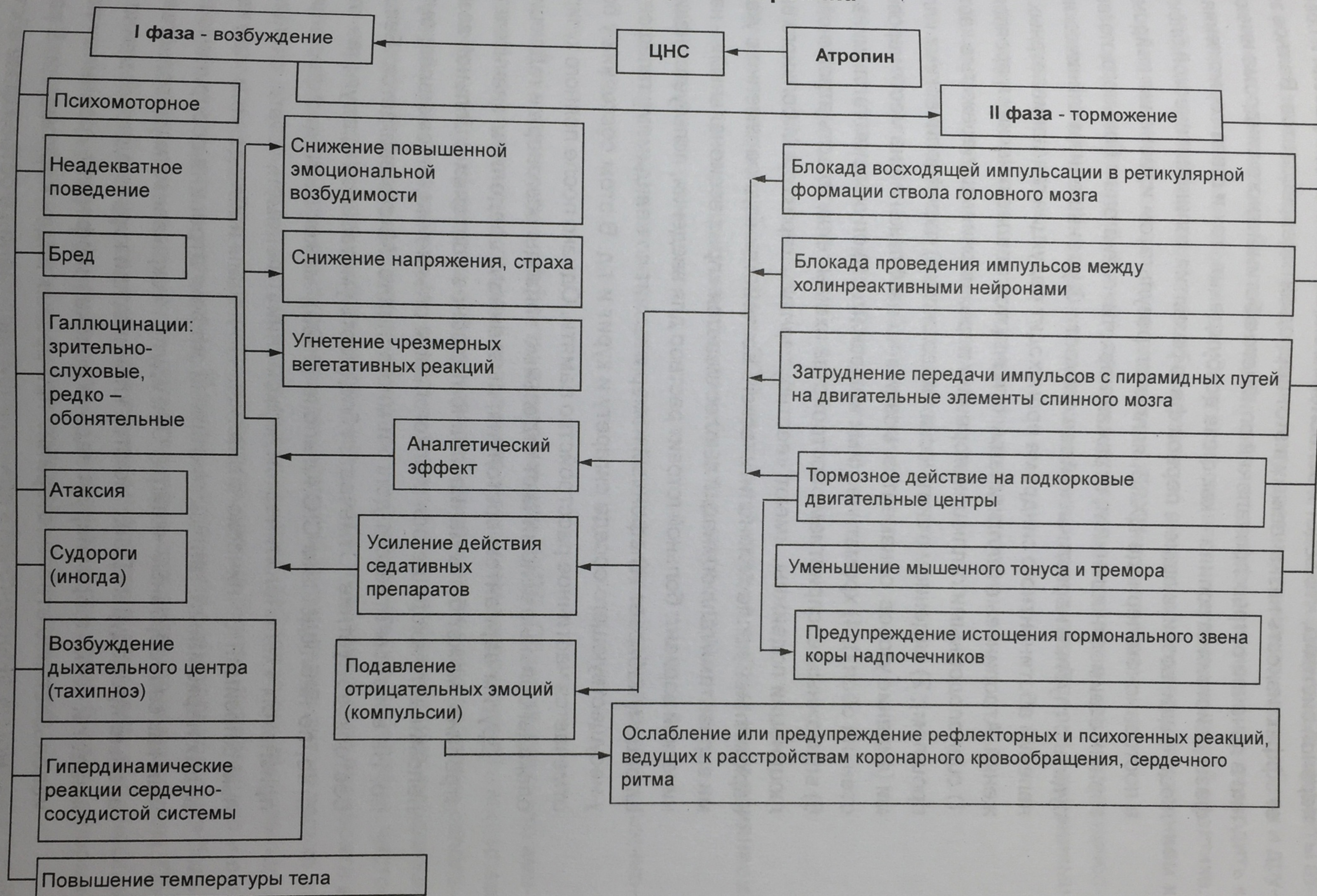


Схема 5

Центральные эффекты атропина



нервной системы, что ведет к ослаблению наркотической депрессии и повышает эффективность назначаемых в этот период антидепрессантов. Важное значение в лечении острых проявлений опиийного абстинентного синдрома имеют обе фазы действия атропина – как фаза возбуждения, так и фаза торможения. Галлюцинации, возникающие в первой фазе развития холинолитической блокады и в постсеансном периоде ЦХЛБ, являются результатом изменения нейромедиаторных взаимоотношений и, отражая наркотический опыт больного, позволяют судить о глубине наркотической зависимости. С уменьшением клинических проявлений абстинентного синдрома происходит редукция галлюцинаторных выражений. Атропиновые галлюцинации отличаются от классических и проявляются:

- 1) сценopodobными галлюцинаторными переживаниями (пережитые картины в прошлом);
- 2) видением экзотических животных;
- 3) парейдолическими иллюзиями (видение узоров, орнаментов, мозаичных изображений на месте неровностей стен, на обоях);
- 4) хроматическими иллюзиями;
- 5) слуховыми галлюцинациями;
- 6) возможным восприятием расстройства схемы тела, то есть атропиновые галлюцинации подвижны, имеют «вестибулярный» характер. У больного опиийной наркоманией после холинолитического воздействия одновременно с указанными вариантами галлюцинаций выплескивается «профессиональный» – наркоманический вариант: больной готовит раствор для введения, пользуется невидимым шприцем, набирает телефонный номер и звонит по невидимому телефону, берет у несуществующего соседа сигарету и курит и т.д. В этом состоянии у больного отмечается частичное расстройство памяти. Однако после полного купирования блокады больные вспоминают отдельные эпизоды разговора и галлюцинаций.

Другим вариантом состояния, вызванного введением значительных доз атропина, может быть маниакально-подобное состояние: больной возбужден, напоминает находящегося в алкогольном опьянении, он смешлив, ему приятно. На вопросы отвечает долго и многословно. Много двигается. Бесцельно и бестолково суетлив. Отмечается бледность умственной продукции – это, вероятно, по наблюдениям С.С. Крылова (1999), может быть дифференциальным признаком «холинолитической наркомании». Феномен, кстати, очень интересный с позиций клинического анализа. По нашим наблюдениям, при некоторых видах наркомании, галлюцинаторный эффект атропина воспринимается больным как своеобразный «кайф». Они идут с нескрываемым удовольствием на сеансные процедуры ЦХЛБ. Но этот клинический курьез одновременно настораживает и четко формулирует задачи поиска дифференцированных подходов к использованию атропинотерапии при разных видах наркомании. В рассматриваемом варианте, то есть при опиийной наркомании в острой фазе абстиненции, использование атропинотерапии не вызывает сомнений.

Отмеченные вы-
ропина на сердечно-
гие системы жизнеоб-
применению этого пр-
Если острая фаза о-
применению атропи-
1) сердечно-сосудис-
кая болезнь II–III с-
стенокардии);
2) нарушение атрио-
3) пороки сердца в с-
4) атеросклероз сос-
5) цирроз печени ра-
6) холецистит с част-
7) туберкулез легких
8) хроническая пнев-
9) хронические забо-
атропина на слизи-
10) глаукома;
11) пониженное пита-
го тракта).

Дозозависимые
ется зависимость меж-
и получаемым эффек-
зуемой дозы лекарств-
тельности действия п-
ты введения, риска в-
организме, индивидуа-
свойств препарата, но-
употребление функциона-
ведение препарата из-
ному наркоманией, ко-
что все больные при-
поражением печени и
ции введенного меди-
На схеме 6 пр-
эффекты пр-

Отмеченные выше как положительные, так и нежелательные эффекты атропина на сердечно-сосудистую систему, систему дыхания, теплообмен и другие системы жизнеобеспечения, заставляют дифференцированно подходить к применению этого препарата и других холинолитиков в клинической практике. Если острая фаза опийного абстинентного синдрома является показанием к применению атропина, то *противопоказаниями* являются:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации (гипертоническая болезнь II–III стадии, выраженный коронарокардиосклероз с явлениями стенокардии);
- 2) нарушение атриовентрикулярной проводимости;
- 3) пороки сердца в стадии декомпенсации;
- 4) атеросклероз сосудов головного мозга;
- 5) цирроз печени различной этиологии;
- 6) холецистит с частыми обострениями;
- 7) туберкулез легких;
- 8) хроническая пневмония;
- 9) хронические заболевания ЛОР-органов (в связи с выраженным влиянием атропина на слизистые оболочки бронхов, носа и рта);
- 10) глаукома;
- 11) пониженное питание (в связи с понижением функции желудочно-кишечного тракта).

Дозозависимые эффекты атропина при ЦХЛБ. Общеизвестно, что имеется зависимость между дозой введенного в организм лекарственного вещества и получаемым эффектом. Эффективность терапевтического действия используемой дозы лекарственного средства зависит от способа введения, продолжительности действия препарата, обусловленной скоростью метаболизма, частоты введения, риска вызывать привыкание, возможной кумуляции препарата в организме, индивидуальной чувствительности. Кумуляция зависит не только от свойств препарата, но и от наличия сопутствующих заболеваний, вызывающих угнетение функциональных систем, отвечающих за биотрансформацию и выведение препарата из организма. Поэтому назначение дозы холинолитика больному наркоманией, конечно же, является очень ответственным моментом. Почти все больные при длительном приеме наркотика страдают токсическим поражением печени и почек, а роль этих органов в процессе биотрансформации введенного медикамента имеет главенствующее значение.

На схеме 6 представлены развивающиеся периферические и центральные эффекты при влиянии различных доз атропина, которые мы подразделили на

малые, средние, высокие, максимальные и запредельные. Дать количественное выражение дозы «в среднем», по нашему мнению, не представляется возможным в связи с ярко выраженной индивидуальностью каждого больного наркоманией. Наши клинические наблюдения показывают, что как выраженность реакции функциональных систем организма на введение препарата, так и количественное выражение дозы в мг/кг массы тела являются индивидуальными. Отмечается, что при одной и той же дозе атропина у некоторых больных, длительно принимающих высокие дозы наркотических средств, степень глубины холинолитической блокады больше, чем у больных с меньшим стажем и меньшей дозой наркотика. Поэтому у каждого больного развивающаяся на введение препарата клиническая симптоматика холинолитической блокады (см. схему 6) будет характеризовать партикулярность его индивидуальной малой, средней или высокой дозы. Чтобы специалисту решить, какая доза атропина является индивидуально токсичной для больного наркоманией, следует обратиться к следующему факту. Больной во второй стадии опийной наркомании принимает в сутки до 200–300 смертельных доз морфина. Известно также, что при этом в организме имеется резко увеличенное количество опиоидных рецепторов. Произошедшие в организме нейромедиаторные изменения не могут оставить интактным рецепторный аппарат и базисной холинореактивной системы. Соответственно доза холинолитика – атропина, как антагониста морфина, обладающего холиномиметическим эффектом, также может быть увеличена (по сравнению с фармакопейными дозами) у этого контингента больных без проявлений какого-либо токсического эффекта. Поэтому доза атропина 1–1,5 мг/кг на первом сеансе ЦХЛБ является пробной. Ее коррекция проводится на последующих сеансах. Конечно, возраст, вес, состояние соматического здоровья, особенно выявленные сопутствующие заболевания, анамнестические данные, степень выраженности острых проявлений абстинентного синдрома имеют значение при определении количественного значения дозы холинолитика. В процессе приема препарата требуется наблюдение за реакцией больного, степенью выраженности побочных проявлений воздействия атропина, чтобы отрегулировать дозу и при необходимости назначить вспомогательные препараты. Варианты применения комбинаций препаратов для коррекции побочных эффектов холинолитической блокады мы изложим ниже. Главное, на что следует обращать внимание при проведении ЦХЛБ, – это на своевременную коррекцию запредельных эффектов для сохранения адекватного функционирования физиологических систем и энергетических запасов организма.

Мы согласны, что «*владеть дозировкой трудно*» (Ян Годун, 1996), но, добавим, возможно. Через пять лет после применения холинолитической блокады в нашем Медицинском Центре мы узнали об успешном применении скопо-

Дозозависимые эффекты атропина

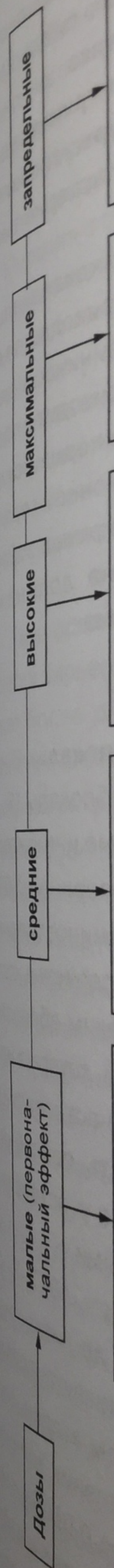
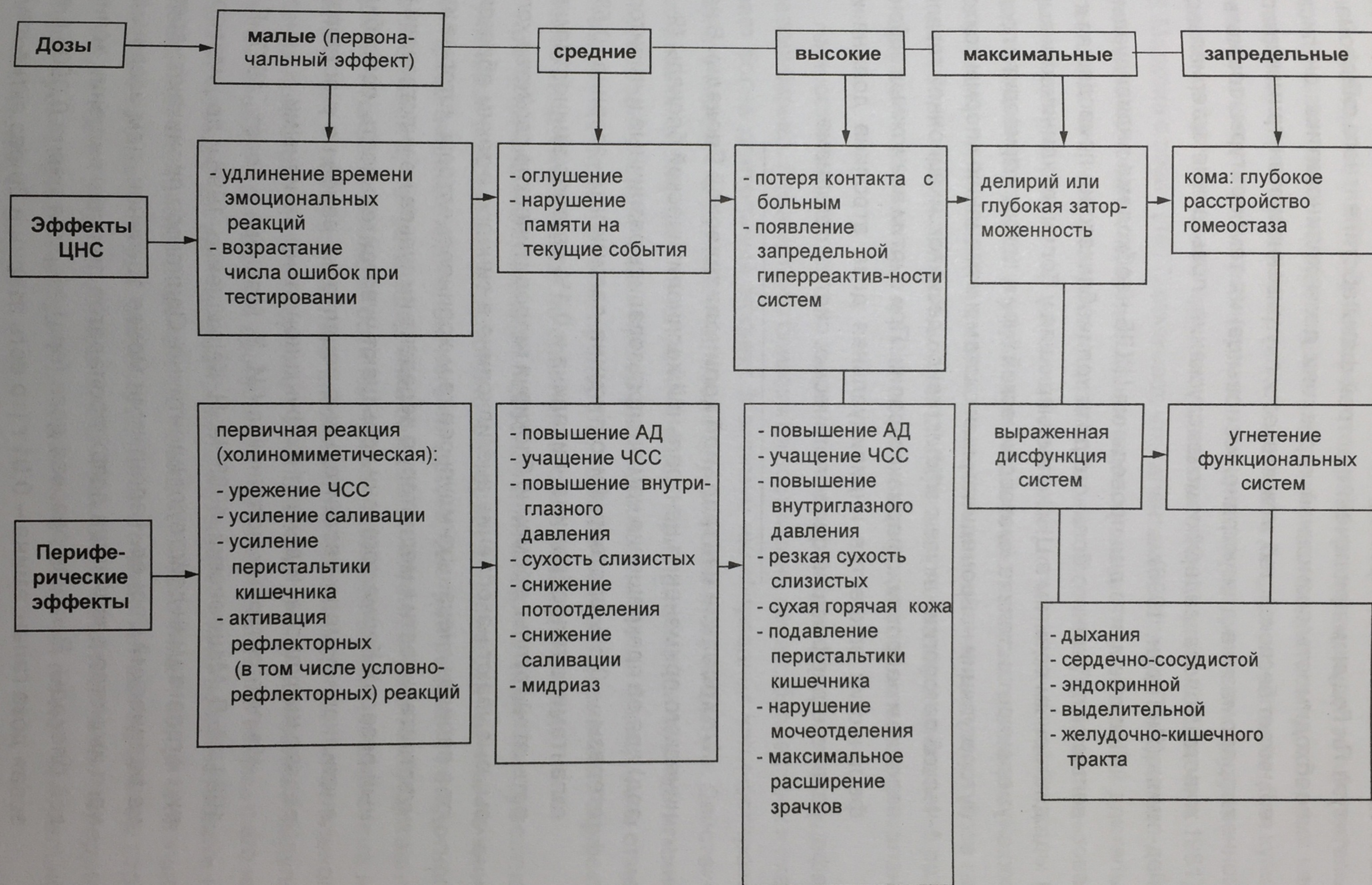


Схема 6

Дозозависимые эффекты атропина



ламина в Китае профессором Нинбосского научно-исследовательского института Ян Годуном при лечении острой фазы абстинентного синдрома. Отмечая необходимость возможной коррекции дозы холинолитика, он писал: «Если возникает беспокойство, можно ввести внутривенно или внутримышечно 0,15 мг/кг хлорпромазина для устранения повышения температуры, тошноты, вздутия живота, поноса, задержки мочеиспускания, повышения артериального давления» (Ян Годун, 1996).

Полагаем, что для проведения ЦХЛБ необходима индивидуальная, адекватная для данного больного доза холиноблокатора, приводящая к нейромедиаторным сдвигам в ЦНС и вызывающая у больного клинически выраженное умеренное состояние «метаболической бури», которая приводит к последующей ауторегуляции нейромедиаторных систем и изменению «нормы психобиохимической патологии» вкупе с эффективной дезинтоксикационной терапией и проведением нейропсихофармакотерапии. При снятии возможных побочных периферических эффектов индивидуальная доза атропина должна исключать развитие дисфункций физиологических систем организма.

Купирование центральной холинолитической блокады. В начале клинического применения центральной холинолитической блокады (9–10 лет назад) для ее прекращения нами использовались различные ингибиторы холинэстеразы – 0,5% раствор физостигмина салицилата–эзерина, 0,5% раствор галантамина гидробромида–нивалина и 0,1% раствор аминостигмина. Препараты этой группы, временно блокируя гидролитические свойства холинэстеразы, вызывают накопление ацетилхолина в синапсе и таким образом вовлекают в передачу нервных импульсов те м-холинорецепторы, которые из-за низкой чувствительности к медиатору в передаче импульса не участвовали (рецепторный резерв). Кроме того, они повышают чувствительность, сенсibiliзируют к ацетилхолину малочувствительные рецепторы, ранее не участвовавшие в передаче импульсов, и делают их функционально активными.

Из литературных источников (И. В. Маркова с соавт., 1977; Е. Ф. Бажин, 1984; М. Д. Машковский, 1988; М. Н. Каркищенко, 1996 и др.) известно, что эзерин и галантамин действуют идентично. Одинаково проникают через гематоэнцефалический барьер. Галантамин менее токсичен, чем эзерин, вследствие чего имеются различия в дозах препаратов при прекращении холинолитической блокады. Высшая разовая доза (врд) эзерина равна 0,0005 г, высшая разовая доза галантамина – 0,01 г (то есть эзерин в 20 раз активнее галантамина) (М. Д. Машковский, 1988). Оба препарата вводятся парентерально – как

внутримышечно, так и внутривенно. В качестве достоинства галантамина Е. Ф. Бажин, О. Ф. Ерышев (1970), Ц. П. Короленко (1971) рассматривают то обстоятельство, что галантамин является долго сохраняемым веществом, в то время как раствор эзерина готовится *ex tempore* и довольно быстро разлагается. Для купирования «*атропиновой комы*» (курсив наш) доза галантамина при внутривенном введении, по литературным данным, составляет 20–40 мг (Л. С. Шпилея, 1981). И. В. Маркова с соавт. (1977) отмечают, что галантамин является центрально-действующим антихолинэстеразным веществом со значительно большей длительностью действия, чем у эзерина, а доза его может достигать 7 мг/кг. Использование галантамина для купирования центральной холинолитической блокады в нашей клинике подтвердило указанные выше свойства этого препарата. Каких-либо отрицательных свойств в связи с его применением не выявлено. Доза галантамина при выведении больного из ЦХЛБ превышала дозу эзерина в 4–5 раз. Этот аргумент заставил нас, кроме прочего, отказаться от использования галантамина.

Аминостигмин так же, как эзерин, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. По действию близок к физостигмину, однако более стоек и оказывает более длительный эффект. Максимум ингибирования холинэстеразы крови отмечается через один час после внутримышечного введения. Действие препарата сохраняется в течение 4–7 часов. При применении аминостигмина для купирования клинических проявлений холинолитической блокады мы отметили высокую эффективность препарата, выраженный дозозависимый эффект, но более продолжительное по сравнению с эзеринем действие.

При традиционных подходах подобная длительность, возможно, уместна. Но, учитывая особенности постсеансной терапии при нашей тактике лечения острой фазы опийного абстинентного синдрома, быстрая редукция антидотного эффекта эзерина на фоне продолжающегося действия атропина представляет дополнительные возможности как психотерапевтического воздействия на больного, так и опосредованного снижения необходимости дополнительного введения психотропных препаратов и анальгетиков для купирования компульсивного влечения и алгических проявлений. Кроме того, именно эзерин с его не продолжительным антидотным эффектом позволяет мягко воздействовать на неадекватное состояние больного по принципу «маятника», когда «светлые» эзериновые промежутки сознания чередуются с отставленным эффектом атропина, создающего поверхностную ЦХЛБ. Подобное «маятниковое» чередование дает, кроме прочего, эффект постепенного сведения на нет центральной холинолитической блокады.

Базис терапевтической концепции воздействия на холинреактивную систему методом центральной холинолитической блокады атропином в острой фазе опиоидного абстинентного синдрома в МЦН. Детальный анализ клинического материала и научной информации о патогенезе наркомании и, как ее пароксизма – абстинентного синдрома, подтвердили целесообразность выбора базисного уровня терапевтического воздействия при лечении наркоманий – холинреактивную систему. Центрирование терапии на холинергической системе в качестве главной терапевтической мишени патогенетически оправдано с позиций нескольких научно выверенных основных положений.

1. Поскольку известно, что нейромедиаторные нарушения, вызываемые хроническим воздействием опиатов, являются превалирующим патогенетическим звеном в развитии наркомании, то их коррекция становится необходимой составляющей патогенетической терапии.
2. Нейромедиаторные нарушения облигатно приводят к искажению реактивности норадренергических, дофаминергических, серотонинергических формаций ЦНС, что реализуется метаболическим наркотическим дисбалансом в иерархии ауторегуляторных систем. Это диктует необходимость выбора оптимальной патогенетической мишени, терапевтическое воздействие на которую даст объемный резонансный корригирующий эффект в виде регуляторной инверсии нарушенных реактивных взаимодействий, составляющих патогенетический фон опиоидной зависимости.
3. Холинергическая система эволюционно имеет больший запас функционально-регуляторной резистентности и по сравнению с более поздними формациями ЦНС обладает определенной реактивной ригидностью по отношению к патологическим воздействиям. Эволюционное депо резистентности и реактивная ригидность холинергической системы по отношению к экзогенным опиатам дают основание рассматривать ее в качестве своеобразного депо «глубинной памяти», служащей базой нейрорегенераторных процессов в спектре филогенетически заложенных нормопрограмм.
4. Холинергическая система, будучи филогенетически более ранней, функционально тесно взаимодействует со всеми вышеперечисленными регуляторными системами, влияя через м- и н-холинергические механизмы на широкий спектр нейромедиаторов и нейромодуляторов, задействованных на всех уровнях интегрированных естественных систем и нарушенных вследствие хронической интоксикации наркотиком. Следовательно, корригирующее воздействие на м- и н-холинергические механизмы регуляции должно иметь стартообразующий регуляторный эффект в цепи иерархических уровней взаимодействий.
5. Известно, что воздействие опиатов и холинолитиков на клеточные функционально-продуктивные реакции вовлекает в их реализацию идентичные ин-

трамембранные и внутриклеточные структуры с разнонаправленным результирующим эффектом. Холиноблокирующее действие атропина при этом является антагонистичным по отношению к опиатам, что становится препятствующим фактором реализации опиной зависимости. В условиях abortивного лишения наркотика холиноблокирующее действие атропина без конкурентного поступления опиата даст ожидаемый эффект купирования зависимости в процессе детоксикации.

6. Высокие адекватные дозы атропина, апробированные в медицинской практике, способны вызывать хаос в сформировавшихся в ЦНС за счет хронической интоксикации патологических функционально-продуктивных взаимодействиях нейромедиации и нейрорецепции с последующей активизацией саногенной «глубинной памяти» регуляторных систем, направленной на инверсию патологических организменных процессов.
7. Активизация «глубинной памяти» дает эффект восстановления нормопроцессов, что на фоне нейромедиаторного хаоса, вызванного высокими дозами атропина, позволяет восстановить нормофункции условно-рефлекторных связей, заложенных в эволюционно более ранних матрицах ЦНС, каковой является холинергическая система. В клинике лечения острой фазы абстинентного синдрома это реализуется купированием компульсивного влечения и формированием благоприятного психотерапевтического фона переориентации мотиваций больного и его установок на здоровый образ жизни.



ного
не оз
стоян
комби
ЦХЛБ
послед
в том
нежел
ческоп
возмо
наличи
ния не
считае
терапии
должно
ляущи
евреме
Обязате
ки, дыха

Пр
1. Трет
ся в т
ракте
ки не
Компе
актив
нени

7

Алгоритм проведения центральной холинолитической блокады

Общие положения

Показанием к проведению сеансов ЦХЛБ является острая фаза опийного абстинентного синдрома при 1–2 стадиях наркомании.

Наличие показания к проведению сеансов холинолитической блокады еще не означает, что больному сразу может быть назначен сеанс ЦХЛБ. Общее состояние больного до начала лечения или изменение его состояния во время комбинированной антиабстинентной терапии в промежутках между сеансами ЦХЛБ является определяющим фактором для решения вопроса о назначении последующего сеанса блокады в связи с тем, что назначение холиноблокаторов, в том числе и атропина, на фоне имеющихся противопоказаний может вызвать нежелательные побочные реакции так же, как и при проведении анестезиологического пособия, особенно при сопутствующей патологии у больного. Учитывая возможность появления осложнений во время проведения сеансов ЦХЛБ при наличии сопутствующих заболеваний у больных, а также возможность проявления неблагоприятных периферических реакций при применении атропина, мы считаем оправданным проводить сеансы ЦХЛБ в условиях палаты интенсивной терапии. Больные должны быть тщательно подготовлены, а проведение сеансов должно осуществляться опытными анестезиологами-реаниматологами, определяющими глубину воздействия ЦХЛБ на ЦНС, способ проведения блокады и своевременность предупреждения развития возможных неблагоприятных реакций. Обязательным является постоянное мониторирование показателей гемодинамики, дыхания, неврологического статуса, температурной реакции.

Противопоказания к проведению ЦХЛБ

1. *Третья стадия опийной наркомании.* Абстинентный синдром, развивающийся в третьей стадии опийной наркомании, не проявляется симптомами, характерными для активации холинергических реакций организма. Практически не выражены насморк, чихание, мускульная гипертензия и боль, диарея. Компенсаторные реакции угнетены. На первый план выступают симптомы активации симпатической нервной системы. То есть показаний для применения атропинотерапии нет.

2. *Кровоточащая язва желудка.* Многие больные наркоманией страдают заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У части из них имеется язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, сопровождающаяся язвенным кровотечением. Проведение атропинотерапии при наличии кровоточащей язвы может усилить кровотечение, которое потребует проведения неотложных мероприятий.
3. *Онкозаболевания.* Активное вмешательство у этой категории больных может ускорить малигнизацию.
4. *Нарушение свертывающей системы крови.* Проведение катетеризации центральных вен, эпидурального пространства, внутривенные или внутримышечные инъекции могут привести к возникновению гематом.
5. *Тиреотоксикоз.* Вмешательство на фоне тиреотоксикоза может привести к усилению уже имеющихся гипердинамических нарушений, вызванных синтезом активных в метаболическом отношении гормонов.
6. *Полный желудок.* Это противопоказание связано с риском появления регургитации или рвоты во время сеанса. При измененном состоянии сознания больного при полном желудке возможна аспирация желудочного содержимого, что приводит к нарушению проходимости верхних дыхательных путей и необходимости проведения реанимационных мероприятий.
7. *Температура тела 37°C и выше.* Введение атропина на этом фоне может вызвать развитие злокачественной гипертермии, трудно поддающейся реанимационной коррекции.
8. *Противопоказания к применению атропина.* Эта обширная группа противопоказаний отражена в главе 6 и связана непосредственно с воздействием атропина на функциональные системы организма.

Курс центральной холинолитической блокады по периодичности назначения и количеству сеансов. ЦХЛБ имеет несколько вариантов сочетаний атропина с другими фармакологическими средствами для индивидуализации лечения в острой фазе опийного абстинентного синдрома. Лечение курсовое. Количество сеансов на один курс зависит от выраженности редукции абстинентной симптоматики и составляет 4–7 сеансов. При отсутствии противопоказаний курс начинается со второго дня госпитализации больного. На стартовом сеансе назначается минимальная доза атропина, адекватная состоянию больного. Динамика функциональных показателей больного во время сеанса и достижение необходимого уровня глубины блокады определяют конкретную тактику проведения последующих сеансов ЦХЛБ.

Каждый сеанс ЦХЛБ продолжается, как правило, 3,5–4 часа. Сеанс может быть экстренно прекращен на любом этапе. Первые три сеанса проводятся че-

рез день. Интервал для назначения последующих сеансов определяется выраженностью редукции абстинентной симптоматики. Критерием окончания курса ЦХЛБ служат отсутствие компульсивных реакций и выраженная редукция алгических проявлений.

Для проведения ЦХЛБ используется 1% раствор атропина сульфата, который вводится внутривенно. Доза атропина индивидуальна, подбирается для каждого больного в зависимости от клинических проявлений, выявленных на первом сеансе, и колеблется в широких пределах – от 40 до 250–300 мг. Проведение сеанса и контроль состояния функциональных систем во время сеанса ЦХЛБ ведется анестезиологом-реаниматологом по всем правилам проведения анестезиологического пособия.

В процессе мониторинга показателей гемодинамики, дыхательной, терморегулирующей систем их гиперреакции купируются, не прерывая сеанса.

Анализ динамики состояния больного во время ЦХЛБ, течение постсеансного периода определяют дальнейшую тактику использования ЦХЛБ, а также целесообразность сочетания атропина с каким-либо другим фармакологическим компонентом в виде варианта ЦХЛБ. Вариантность сочетания атропина с другими препаратами диктуется необходимостью обеспечения полноценности сеанса, повышения его эффективности и предупреждения неадекватных реакций как во время сеанса, так и в период последействия фармакологического комплекса варианта ЦХЛБ.

В нашей практике мы имеем четко разработанные инструкции о последовательности мероприятий и лицах, ответственных за их выполнение. Поскольку это внутренняя инструкция, мы не приводим ее дословно. Скажем лишь, что при проведении ЦХЛБ подобные инструкции должны существовать в палате интенсивной терапии и конкретизировать каждый шаг алгоритма ЦХЛБ с обязательной регистрацией всех результатов мониторинга физиологических функций больного. Фиксация показателей АД, ЧСС, ЧД, температуры тела, ЦВД должна осуществляться на всех сеансах и между сеансами. Требованиями инструкции предусмотрены скрупулезная регистрация не только показателей состояния больного, но и успешность проведения самого сеанса, достаточность дозы и необходимость ее коррекции на следующем сеансе во избежание побочных эффектов атропинотерапии и обеспечения эффективности постсеансного течения ЦХЛБ.

Последовательность мероприятий и ответственность за их выполнение при подготовке и проведении ЦХЛБ изложены в таблице 11.

Таблица 11

**Последовательность мероприятий и ответственность
за их выполнение при подготовке и проведении ЦХЛБ**

№	Мероприятие	Ответственный
1	2	3
1.	После заявки на ЦХЛБ: знакомство с больным, сбор анамнеза, клиническое обследование, выявление индивидуальных особенностей. При показаниях – постановка подключичного катетера, эпидурального катетера. Запись в листе консультанта о проведенном обследовании и сделанных процедурах, рекомендации. Отметка о первичной дозе атропина	Анестезиолог
2.	При необходимости – совместный осмотр терапевтом и лечащим врачом поступившего больного	Анестезиолог
3.	Беседа с больным о подготовке к ЦХЛБ	Анестезиолог
	Утром, за час до ЦХЛБ	
1.	Плановая премедикация перед ЦХЛБ. Проба на чувствительность к атропину	Деж. медсестра
2.	Обсуждение больных на утренней конференции	Леч. врач, анестезиолог
	В палате интенсивной терапии	
1.	Доставка больного под контролем дежурной медсестры с сопровождающим лицом	Постовая медсестра
2.	Укладывание больных, измерение температуры тела, исходных данных АД, ЧСС, ЧД и их регистрация в карте ЦХЛБ. Окончательный отбор больных на ЦХЛБ	Анестезиолог, м/с-анестезист, санитар
3.	Проведение центральной холинолитической блокады	Анестезиолог, м/с-анестезист
	В период проведения сеанса ЦХЛБ	
1.	Контроль функциональных показателей (АД, ЧСС, ЧД, тем-ра тела) через час. При показаниях – через 10–15 мин и чаще	Анестезиолог, м/с-анестезист
2.	Визуальный контроль за цветом кожных покровов, слизистых, положением конечностей	Анестезиолог, м/с-анестезист, санитар
3.	Медикаментозная коррекция гипердинамических реакций в течение сеанса. Фиксация назначений в карте ЦХЛБ	Анестезиолог, м/с-анестезист
4.	В случае развития осложнений устранить причину. Если причина не выявлена, срочно вызвать зав. отделением. Тщательно регистрировать происходящее во времени	Анестезиолог
5.	Контроль за подключичным и эпидуральным катетером (смена повязки, осмотр кожи вокруг катетера, асептическая повязка)	М/с-анестезист под контролем врача

1	2	3
	Прекращение сеанса ЦХЛБ	
1.	Введение антидота	М/с-анестезист под контролем врача
2.	Контроль функциональных показателей, фиксация в карте ЦХЛБ	Анестезиолог, м/с-анестезист
3.	При полном восстановлении сознания, двигательной активности – перевод в палату	Анестезиолог
4.	При замедленном выходе из ЦХЛБ больной остается в палате интенсивной терапии до полного прояснения сознания	Анестезиолог
5.	Подведение итогов, краткий эпикриз и рекомендации для лечащего врача	Анестезиолог
6.	Списание лекарственных средств, окончательное оформление документации	Анестезиолог, м/с-анестезист
7.	Осмотр больного в палате после перевода. Передача больного лечащему или дежурному врачу	Анестезиолог
	Постсеансный период	
8.	Наблюдение за больным в ближайшем и отдаленном периоде. Проведение «маятникового» воздействия в ближайшем периоде. Стабилизация состояния в отдаленном периоде	Анестезиолог, лечащий врач, психотерапевт
9.	Назначение последующего сеанса ЦХЛБ	Лечащий врач, анестезиолог

Особенности авторского варианта ЦХЛБ

1. Индивидуальная длительность курса ЦХЛБ в зависимости от редукции клинических проявлений абстинентного синдрома (от 4 до 7 сеансов).
2. Индивидуальная периодичность назначения сеансов ЦХЛБ (через 1–3 дня).
3. Проведение старт-сеанса для определения индивидуальной оптимальной блокирующей дозы атропина.
4. Обеспечение повышения дозы атропина с учетом индивидуальной толерантности больного от сеанса к сеансу.
5. Обеспечение полноценных сеансов ЦХЛБ за счет мониторинга функциональных показателей и своевременного купирования побочных эффектов атропина, не прерывая сеанса.
6. Терапевтическая глубина блокады не должна превышать уровня атропинового сна, что соответствует первому уровню третьей стадии эфирного наркоза.
7. Формирование терапевтического эффекта «маятникового» воздействия на ЦНС.
8. Варианты ЦХЛБ и их адекватное использование в зависимости от индивидуальных особенностей психосоматического статуса больного.

Характеристика центральной холинолитической блокады по этапам алгоритма, уровням блокады и вариантам прекращения сеанса. Анализ клинического материала более 20 тыс. сеансов ЦХЛБ позволил нам выделить этапы проведения блокады, определить уровни глубины блокады, сформировать собственный алгоритм проведения описываемого метода холинолитического воздействия при лечении острой фазы опийного абстинентного синдрома (см. схему 7).

В соответствии с нашей практикой алгоритм проведения блокады имеет 4 этапа.

1-й этап – подготовительный, в течение которого проводятся подготовка больного к сеансу и премедикация.

2-й этап – экспозиция центральной холинолитической блокады. Глубина воздействия атропина на функциональные системы организма имеет 3 автономных варианта и оценивается по уровням – оглушение, возбуждение и атропиновый сон. Клиническая картина того или иного уровня блокады наступает через 3–10 минут после внутривенного введения атропина и продолжается 2–3,5 часа с последующей постепенной редукцией симптомов. Каждый из уровней ЦХЛБ имеет сходное фазовое развитие – вводную фазу, фазу стабилизации и фазу редукции.

3-й этап – прекращение сеанса. Вариант прекращения сеанса ЦХЛБ в зависимости от клинического течения сеанса может быть антидотным или спонтанным.

4-й этап – постсеансный, имеет два периода – *ближайший* и *отдаленный*. В ближайшем периоде, продолжительностью 8 часов, проводится «маятниковое» воздействие на ЦНС больного до полного прекращения холинолитической блокады. Последующие 12 часов – отдаленный период этапа постсеансного наблюдения – больной находится под постоянным врачебным контролем. В течение этого периода проводится мониторинг и коррекция состояния функциональных систем больного.

К каждому этапу предъявляются определенные требования, и каждый этап имеет свою продолжительность и направленность.

1-й этап. Подготовительный. Этап начинается после поступления больного в стационар. На момент госпитализации больной прекращает прием наркотика. Некоторые больные поступают в стационар при наличии дебютных признаков абстиненции. При госпитализации больного определяется степень выраженности абстинентных проявлений. Поскольку 99,8% больных имеют облитерированные периферические вены вследствие их постоянного травмирова-

1-й этап
подготовительный
(1–2 суток)

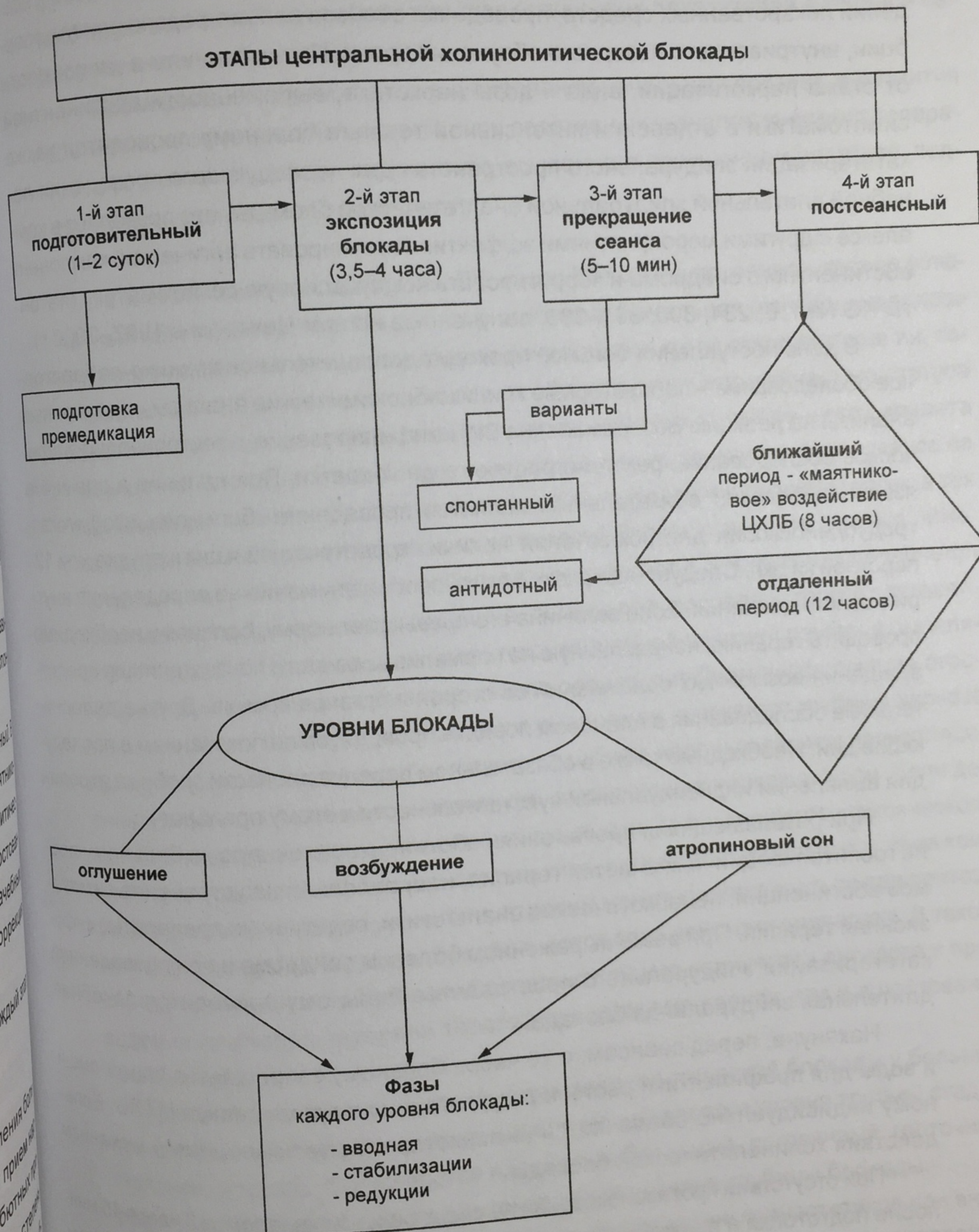
подготовка
премедикация

оглушение

у

кажд

Алгоритм проведения центральной холинолитической блокады и глубина ее уровней



ния при введениях растворов наркотиков, в отделении интенсивной терапии осуществляется катетеризация подключичной вены. Наличие подключичного катетера необходимо для проведения инфузионной терапии, внутривенных введений лекарственных средств, проведения сеансов плазмафереза или гемосорбции, внутривенного лазерного облучения крови. По показаниям в зависимости от стажа наркотизации, вида и дозы наркотика, выраженности абстинентной симптоматики в отделении интенсивной терапии больному проводится также катетеризация эпидурального пространства для последующего проведения лечебной длительной эпидуральной аналгетической блокады, что позволяет в комплексе с другими мероприятиями эффективнее купировать алгический компонент абстинентного синдрома и корректировать компульсивную симптоматику (патенты КГ № 116, 234, 300, 301, 383, полученные нашим Центром в 1997–2000 г.).

В день поступления больной проходит дополнительное клиничко-лабораторное обследование – лабораторные клиничко-биохимические анализы, контрольные анализы на реакцию Вассермана, на ВИЧ-инфицирование, электрокардиографическое обследование, рентгенографию грудной клетки. При наличии в анамнезе язвенной болезни обязательным является проведение больному эзофагогастродуоденоскопии для исключения наличия кровоточащей язвы желудка или 12-перстной кишки. Следует еще раз обратить особое внимание на определение внутриглазного давления. Если величина его превышает норму, больному необходимо проводить терапию, направленную на нормализацию этого показателя для предотвращения возможных осложнений со стороны органов зрения. Другие дополнительные обследования в плановом порядке проводятся по показаниям в последующие дни. Необходимо также в обязательном порядке провести пробу на атропин для выявления индивидуальной чувствительности к этому препарату.

При развивающихся проявлениях абстинентного синдрома больному после госпитализации назначается терапия, направленная на устранение симптомов абстиненции: ненаркотические анальгетики, седативные препараты, инфузионная терапия. При резко выраженном болевом синдроме и при проведенной катетеризации эпидурального пространства больному проводится лечебная длительная эпидуральная блокада.

Накануне, перед сеансом, с 20 часов больному запрещается прием пищи и воды для профилактики рвоты и регургитации во время сеанса ЦХЛБ. Больному индивидуально объясняется (в психотерапевтических целях) механизм действия холинолитической блокады.

При отсутствии противопоказаний на следующие сутки утром, в 8 часов 15 мин, после подготовки и премедикации больной поступает в палату интенсивной терапии на сеанс ЦХЛБ. Проводится контрольное обследование с определением

исходных величин АД, ЧСС, ЧД, температуры тела. Сеанс может быть отсрочен в случае выявления противопоказаний до момента их устранения. Данные функциональных показателей заносятся в индивидуальную карту ЦХЛБ, где в последующем отмечаются все характеристики этих показателей в течение сеанса холинолитической блокады.

Премедикация заключается в купировании начальных признаков развития абстиненции путем назначения на ночь седативных и анальгетических препаратов, в устранении дефицита жидкости, вызванного нарушением аппетита, подготовке желудочно-кишечного тракта.

2-й этап. Экспозиция ЦХЛБ. В 8 часов 30 мин внутривенно через подключичный катетер вводится 1% раствор атропина. Начальная (контрольная) доза атропина, вводимая на первом сеансе начавшегося курса атропинотерапии, составляет 0,5–1,0 мг/кг в зависимости от общей оценки наркотического статуса больного, наличия сопутствующей патологии, а также от выбранного варианта проведения блокады. В зависимости от клинического течения первого сеанса на последующих сеансах доза атропина может быть увеличена или оставлена в тех же пределах. На вариантах холинолитической блокады мы остановимся ниже. Продолжительность экспозиции блокады составляет 3,5–4 часа и определяется сроком действия введенного атропина, период полураспада которого составляет 2–4 часа. При сохраненной дезинтоксикационной функции печени и выделительной функции почек в течение сеанса происходит биотрансформация атропина, и глубина блокады уменьшается аналогично снижению глубины наркоза при проведении анестезиологического пособия с использованием неингаляционных или ингаляционных анестетиков, вызывающих наркозный сон. Если дезинтоксикационная функция печени нарушена из-за развившегося токсического или перенесенного инфекционного гепатита, а у некоторых больных – из-за комбинированного поражения печени, атропин может кумулироваться при повторных сеансах ЦХЛБ. В результате удлиняется срок действия препарата. В таком случае требуется использование дополнительного количества антидота и проведение гепатопротекторной терапии как во время сеанса, так и в постсеансном периоде.

Выше было отмечено, что глубина холинолитической блокады у больных при проведении сеансов не превышает глубины первого уровня третьей стадии эфирного наркоза. Сохраняются назопальпебральный, роговичный, глоточный рефлекс, указывающие на поверхностный уровень глубины блокады.

В отличие от ингаляционных или неингаляционных анестетиков при внутривенном введении атропина развивается тахифилаксия, что не позволяет уг-

лубить блокаду введением дополнительной дозы препарата. Поэтому определение адекватной дозы холиноблокатора является сложным моментом в работе анестезиолога-реаниматолога. В связи с этим первый сеанс ЦХЛБ всегда является контрольным сеансом, а использованная первичная доза холиноблокатора подвергается коррекции на последующих сеансах в зависимости от клинической картины течения первого сеанса блокады. Еще раз необходимо подчеркнуть, что блокирующая доза атропина строго индивидуальна и может колебаться в достаточно широких пределах.

Уровни глубины центральной холинолитической блокады на 2-м этапе. Анализ клинических проявлений течения сеансов ЦХЛБ позволил выделить уровни глубины центральной холинолитической блокады, встречающиеся на втором этапе проведения центральной холинолитической блокады. Ниже приводим описание клинической картины течения уровней ЦХЛБ (см. также схему 7).

Оглушение. После введения назначенной дозы атропина больной лежит спокойно. Создается впечатление физиологического сна. Однако вербальный контакт сохранен. Больной при обращении к нему реагирует на оклик, выполняет приказы: открывает глаза, показывает язык и т.д. Глазные рефлексy (ресничный, роговичный) сохранены, зрачки расширены. Артериальное давление – в пределах исходных величин или на 5–10 мм рт.ст. выше исходного. Частота дыхания составляет 20–22 дых/мин. Температура тела – в пределах нормальных величин. Мышечный тонус не изменен. Через 30–40 минут после введения атропина возможно появление кратковременных промежутков выключения сознания на 2–5 минут, сопровождаемые периодическими некоординируемыми движениями конечностей. В промежутки проясненного сознания больной садится, осматривается вокруг, как бы пытаясь ориентироваться в окружающей обстановке. Голос при ответе на вопросы слабый, звуки не всегда четки. Память больного на большинство происходящих вокруг него событий в палате интенсивной терапии сохраняется, особенно на те моменты, когда он находился в вербальном контакте с персоналом. Продолжительность такой глубины блокады составляет 2,5–3 часа с постепенным прояснением сознания. То есть выход из блокады происходит спонтанно. К окончанию блокады больной адекватно воспринимает окружающее. Однако умеренная заторможенность, провалы памяти сохраняются.

Этот уровень глубины центральной холинолитической блокады встречался наиболее часто на первых (контрольных) сеансах, особенно когда проводилась отработка методики, а дозы атропина колебались в пределах 40–100 мг. Было отмечено, что этот уровень блокады позволяет купировать алгические проявления абстиненции. А у больных с выраженным компульсивным влечением глубина блокады на уровне оглушения позволяет исключить этот симптом во

время экспозиции блокады и добиться коррекции поведения больного в межсеансном периоде с меньшими фармакологическими затратами. Возможность вступления с больным в словесный контакт и выявленная способность больного сохранять в памяти фрагменты разговора с персоналом натолкнула нас на мысль об использовании этого уровня блокады с психотерапевтической целью. Ослабление кратковременной памяти на постсеансном этапе, вызванное действием атропина, нивелируется введением эзерина. Период восстановления ясного сознания, вызванного введением холиномиметика, позволяет позитивно влиять на сознание больного и ориентировать его на выработку негативного отношения к наркотику.

Наблюдение за больными на постсеансном этапе показало, что суммарное время продолжительности блокады при таком уровне глубины ЦХЛБ укорачивается, а купирование психической зависимости задерживается во времени, для чего требуется проведение дополнительных сеансов ЦХЛБ, что из чисто прагматических соображений ограничивает использование этого уровня глубины ЦХЛБ в нашем Центре. Курс центральной холинолитической блокады у этой группы больных доходил до 8 сеансов.

Возбуждение является другим вариантом уровня глубины ЦХЛБ. Через 15–20 минут после введения раствора атропина у больного периодически возникает двигательное беспокойство, он садится, пытается встать, покинуть кровать, может воспроизводить действия, имитирующие целенаправленные акты: курение несуществующей сигареты, разговор по телефону или обращение к отсутствующему собеседнику и др. Вербальная коррекция такого поведения осуществляется с трудом. На обращение реагирует, при просьбе выполнить какое-либо действие пытается его реализовать, но быстро отвлекается, погружается во внутренние переживания. При прикосновении может дать негативную реакцию. Зрачки расширены. Корнеальный рефлекс сохранен. Артериальное давление повышается по сравнению с исходным на 10–20 мм рт. ст.; ЧСС увеличивается до 120–140 уд/мин, ЧД достигает 22–24 в мин. В период ослабления двигательной активности повышается мышечный тонус, и в это время может наблюдаться клонус стоп и коленных чашечек. К началу 4-го часа блокады описанные проявления постепенно уменьшаются, промежутки прояснения сознания увеличиваются, вербальный контакт становится более продуктивным. Сеанс прекращается введением антидота атропина.

Сеанс ЦХЛБ на уровне возбуждения дает возможность изменить состояние сознания, характеризующееся торможением коры головного мозга и выраженным «бунтом подкорки», что описано клинически выше. При такой глубине центральной блокады наиболее ярко выражены признаки симпатoadреналовых реакций – повышение АД и учащение ЧСС и ЧД, эмоционально-двигательное

беспокойство. Возбуждение симпатoadреналовой системы невозможно без изменения активности гормонального звена регуляции деятельности организма. Повышение нейромедиаторной и гормональной активности приводит к изменению внутриклеточных биохимических процессов в нейронах.

Этот уровень глубины центральной холинолитической блокады, как и последующий (атропиновый сон), закладывает основу воздействия на структуры долговременной памяти изменением нейрональных биохимических реакций, вызываемых центральной холинолитической блокадой и психотерапевтическим воздействием.

Атропиновый сон. Через 10–15 мин после введения атропина больной оставляет впечатление спящего человека. К 15–20-й минуте появляются симптомы развивающейся гипердинамической реакции: повышение артериального давления до 150/90–160/90 мм рт.ст., учащение частоты сердечных сокращений до 120–140 уд/мин, частоты дыхания – до 28–32 дых/мин. Постепенно усиливается двигательное беспокойство. Периодически нарастает мышечный тонус. АД, ЧСС и ЧД могут увеличиться, температура тела может повыситься до 38°C и выше. Кожные покровы лица становятся розовыми. Сознание отсутствует. Глазные яблоки фиксированы центрично. Зрачки расширены за счет действия атропина. Ресничный, роговичный, назопальпебральный, глоточный и рвотный рефлексy сохранены. Определяются патологические симптомы Бабинского, Оппенгеймера и др. Такая клиническая картина может сохраняться без проведения коррекции до 3–3,5 часов. Однако, если клинические показатели превышают допустимые величины физиологического коридора, необходимо провести купирование гипердинамических реакций или срочно прекратить сеанс.

Клинические наблюдения в течение многих лет показали, что уровни блокады – возбуждение и атропиновый сон – дают более выраженные положительные результаты в плане купирования абстинентной симптоматики. Пролонгирование холинолитической блокады в постсеансном периоде с чередованием «маятникового» холинолитического–холиномиметического воздействия на ЦНС больного позволяют добиться редукции соматического компонента абстинентного синдрома, значительно снизить количество анальгетиков. Как показала практика, указанные уровни ЦХЛБ (возбуждение и атропиновый сон) оказывают выраженный клинический эффект по отношению к психопатологическим симптомам абстиненции. Компульсивное влечение при этом практически не проявляется.

По нашему мнению, клинический эффект можно объяснить тем, что уровень атропинового сна и уровень возбуждения протекают с выраженными симптомами торможения коры головного мозга. При этом активизируются функции гипоталамо-гипофизарной системы. Нейромедиаторные процессы адаптируются к функционированию в условиях отсутствия наркотического допинга. Метаболизм нейрона перестраивается на выработку недостающих или прекращение

продукции ненужных в новом метаболизме компонентов, что постепенно формирует условия для восстановления преднаркотической долговременной биохимической памяти нейронов и дает опосредованный положительный эффект в ближайшем и отдаленном периодах реабилитации больного.

Фазы развития центральной холинолитической блокады. Представленные выше уровни глубины центральной холинолитической блокады имеют сходное фазовое развитие и включают вводную фазу, фазу стабилизации и фазу редукции.

Вводная фаза. Эта фаза кратковременна. Продолжительность ее составляет 3–5 минут. За это время изменяется состояние сознания больного. Он создает впечатление спящего человека. Это состояние может быть кратковременным при оглушении и при возбуждении, но указанный эффект обязательно выражен при всех уровнях развития блокады.

Фаза стабилизации. Развившийся уровень глубины ЦХЛБ, каждый имеющий свою клиническую картину, продолжается определенное время (от 3 до 3,5 часа) с постепенным прояснением сознания и усилением активных двигательных реакций, периодическими колебаниями АД, ЧСС, ЧД. Постепенно эта фаза переходит в фазу редукции.

Фаза редукции. Эта фаза, как и предыдущая, выделяется условно, поскольку наступивший уровень глубины блокады постепенно снижается из-за происходящих фармакокинетических процессов. Но относительная стабильность уровня связана со временем действия атропина (как мы уже упоминали – от 2 до 4 часов). Продолжительность фазы редукции составляет 0,5–1 час. В течение этого времени из-за ослабления коркового торможения возможно развитие гипердинамических реакций со стороны физиологических систем больного, двигательное возбуждение, прояснение сознания. При этом решается вопрос о необходимости продолжения или прекращения сеанса.

3-й этап. Прекращение сеанса центральной холинолитической блокады. В зависимости от глубины холинолитической блокады существуют варианты ее купирования.

Вариант антидотного прекращения сеанса. Купирование холинолитической блокады проводится внутривенным введением 0,5% раствора эдериона в дозе 0,2–0,3 мг/кг. При этом длительность восстановления сознания и опорно-двигательного аппарата составляет 5–7 мин. У больного за это время полностью восстанавливается ориентация во времени и пространстве.

При восстановлении ясного сознания сразу после введения антидота больные отмечают сухость во рту, иногда возникает рвота, связанная с сухостью слизистых, исчезающая после приема одного-двух глотков жидкости. Сохраняется умеренная мышечная слабость, иногда легкая эмоциональная заторможенность.

Вариант спонтанного прекращения сеанса. Если больной после введения атропина в течение 1,5–2 часов сеанса находится в состоянии оглушения, редукция измененного состояния сознания может произойти в результате биотрансформации атропина за время сеанса блокады. Тем не менее, хотя и в меньшей дозе, для восстановления двигательной активности перед переводом больного в отделение клинической наркологии ему вводится внутривенно эзерин в дозе 0,1 мг/кг. Если восстанавливаются и сознание, и двигательная способность больного, сеанс прекращается без применения антидота холинолитика.

Перевод в палату всех больных после окончания сеанса ЦХЛБ осуществляется в сопровождении созависимого лица. В палате отделения клинической наркологии больной находится под наблюдением лечащего врача, анестезиолога-реаниматолога и психотерапевта.

4-ый этап. Постсеансный. После окончания 4-часового сеанса непосредственного проведения холинолитической блокады, коррекции состояния больного с восстановлением ясного сознания и перевода его в палату наступает не менее ответственный – четвертый этап ЦХЛБ. Длится в течение 24 часов и подразделяется на *ближайший* и *отдаленный* периоды.

Ближайший период – первые 8 часов после сеанса – период «маятникового» воздействия на ЦНС.

Отдаленный период – последующие 12 часов. Наблюдение продолжается с 21 часа до 9 часов следующего дня. У части больных вновь могут появиться следовые реакции, что может быть связано с приемом препаратов, обладающих холинолитическим эффектом и назначенных в плановом порядке. Кроме того, может выявиться кумулятивный эффект атропина, связанный с нарушением эндогенных дезинтоксикационных возможностей организма. При этом для купирования следовых реакций необходимо дополнительное введение антидота, доза которого зависит от выраженности реакций.

«Маятниковое» воздействие на ЦНС больного в рамках курсового использования ЦХЛБ. Методика «маятникового» воздействия на ЦНС, как и сам термин, являются авторской разработкой МЦН (патент № 347 KG). Терапевтическая концепция не имеет аналогов в наркологии и базируется на использовании принципа маятника, где крайние точки амплитуды колебания маятника располагаются в пределах размаха «ясное сознание – измененное сознание». Терапевтический эффект обеспечивается разнонаправленным воздействием на ЦНС двух препаратов – эзерина и атропина, которые являются фармакологическими антагонистами. При этом эзерин вводится дробно с уменьшением дозы вдвое от введения к введению в течение ближайшего постсеансного периода ЦХЛБ. Дополнительная доза атропина в постсеансном периоде не вводится, поскольку

центральный холинолитический эффект создается отставленным воздействием атропина, вводимого больному во время сеанса ЦХЛБ.

Эффект «маятника» базируется на разности времени воздействия на ЦНС холиномиметика – эзерина (2–3 часа) и холинолитика – атропина, циркулирующего в крови (до 24, иногда – 72 ч, в зависимости от активности метаболизма). Первое «эзериновое» прояснение сознания происходит при прекращении сеанса ЦХЛБ и длится 2–3 часа – времени, достаточного для перевода больного в свою палату, отправления физиологических нужд и проведения плановых лечебных назначений. По истечении этого времени начинает действовать отставленный эффект атропина на фоне снижения холиномиметического эффекта эзерина. Соответственно отставленному эффекту атропина изменяется состояние сознания больного. В пределах последующих 3–5 часов состояние больного можно охарактеризовать как развернутое психопатологическое состояние с транзиторными феноменами нарушения сознания с малым размахом бредовой и аффективной симптоматики с вербальными и зрительными переживаниями без склонности к развернутому психомоторному возбуждению и агрессии. Больной остается частично контактен, но он относительно дезориентирован во времени и пространстве.

Сознание может быть заторможенным с периодами прояснения. Контакт с больным ослабляется: он рассеян, не может сосредоточиться на каком-либо действии, мысли путаются, отвлекается, не отвечает на поставленные вопросы или забывает выполнять обращенные к нему просьбы, становится забывчивым, периодически развиваются транзиторные галлюцинации. Походка становится неуверенной, движения нецеленаправленны. Возможно появление беспричинного веселья. Больной создает впечатление человека, находящегося в алкогольном опьянении.

Больного в подобном состоянии «маятникового» колебания сознания оставляют под наблюдением лечащего врача и анестезиолога-реаниматолога.

В промежутки относительно ясного сознания больной пытается критически относиться к своему состоянию («Извините – забыл», – говорит он; или: «Извините, что-то не то сказал»). Периодичность изменения сознания и рефлексорной деятельности в этом состоянии (при продолжающейся поверхностной холинолитической блокаде) можно объяснить спонтанно протекающей сменой нейродинамических режимов, вызываемых работой балансирующего биоритмического механизма (В. В. Скупченко, 1994), что является результатом процесса ауторегуляции.

Важно, чтобы лечащий врач и анестезиолог-реаниматолог четко уловили переходную фазу холинолитической блокады (уровни глубины описаны в предыдущей подглаве) и не допустили возможного углубления отставленного эффекта атропина. Для этого сознание больного проясняют дополнительным введением половинной дозы эзерина (по сравнению с 1-й дозой). Прояснение сознания используют для приема пищи, для продолжения медикаментозного воздействия и в психотерапевтических целях.

Больные, которым во время сеанса ЦХЛБ проводилась коррекция функциональных показателей, по возвращении в свою палату могут уснуть. При пробуждении проявляются вышеописанные следовые реакции. Кроме того, при ослаблении блокады больной может пожаловаться на головную боль, чаще всего связанную с повышением давления, сухость во рту, тошноту. У больных, которые отреагировали на введение атропина гипертермической реакцией, повышенная температура тела может сохраняться и даже повышаться. У этого контингента больных перечисленные реакции купируются дополнительным введением эзерина также в половинной дозе.

Прием использования отставленного эффекта атропина в терапевтических целях неизвестен в наркологии, но достаточно хорошо изучен в процессе нашей практики лечения острой фазы абстиненции. Эта методика не позволяет реализоваться в действительности компульсивному влечению, что дает дополнительные преимущества, так как избавляет от необходимости назначать в постсеансном периоде симптоматические психотропные средства для подавления компульсивной симптоматики. К тому же больной под воздействием поверхностной холинолитической блокады не страдает от болей (от «ломки»), что также снимает необходимость введения сильных анальгетиков. Наличие этих двух компонентов «маятникового» воздействия на ЦНС дает опосредованную возможность снизить фармакологическую нагрузку на печень и выделительные системы организма, что крайне ценно с учетом нарушения функций печени почти у всех больных опийной наркоманией.

Подобное дробное введение эзерина и продленный период блокады приводили к более быстрому купированию проявлений острой фазы опийного абстинентного синдрома. Уже после 2–3-го сеансов ЦХЛБ при сохраняющихся следовых реакциях резко менялись галлюцинаторные образы. Исчезал их «профессиональный» характер, в галлюцинаторной симптоматике отсутствовали сцены приготовления и курения или внутривенного введения наркотика. Изменялся характер сновидений. Сны приобретали, по словам больных, «нормальную человеческую окраску». Параллельно снижались проявления психической зависимости.

Целью проведения «маятникового» воздействия ЦХЛБ на ЦНС является периодическое «раскачивание» нейромедиаторных процессов с сохранением отставленного действия атропина, который создает длительную поверхностную центральную холинолитическую блокаду (общей продолжительностью 12 часов и более), результатом чего, как мы полагаем, является перестройка адаптационных биохимических механизмов в нейроне. «Норма психобиохимической патологии» изменяет свой характер, абстинентные проявления купируются, формируется база ауторегулярных положительных перестроек и создается благоприятный фон для дальнейшей адекватной психотерапевтической работы с пациентом.

Анализ
функции
при ку

Общие п

ных и побочны

но, что повыше

рапии» (курсив

как во время пр

«большинство с

дением недост

К осложнениям

давления, тахи

мышц, повыше

циональных си

В рамках

ной абстиненц

степени их выр

щиеся в предел

ся в терапевтич

для организма

кращения сеан

предельно допу

ные реакции ч

давления с усуг

ние ЦВД являе

Еще в нача

индивидуально

пациентов, но и

рически было о

курса ЦХЛБ бы

психотерапию,

кие наблюдения

доза наркотика,

ющие сомат

Анализ частоты гипердинамических реакций функциональных систем без их коррекции при курсовом лечении ЦХЛБ

Общие положения. В главе 6 мы подробно остановились на положительных и побочных эффектах атропина. Из литературных источников также известно, что повышенные дозы атропина, используемые при «*атропинокоматозной терапии*» (курсив наш), могут вызвать различные осложнения и побочные явления как во время проведения сеанса, так и в процессе всего курса терапии. При этом «большинство осложнений, возникающих в ходе атропиновой комы, связано с введением *недостаточно высокой коматозной дозы* атропина» (Е. Ф. Бажин, 1984). К осложнениям традиционно относят беспокойство, повышение артериального давления, тахикардию, учащение частоты дыхания, изменение тонуса скелетных мышц, повышение температуры тела, то есть гиперреактивную активацию функциональных систем, которую надо urgently нивелировать фармакологически.

В рамках нашей терапевтической концепции лечения острой фазы опийной абстиненции перечисленные эффекты атропина дифференцируются по степени их выраженности – **пограничные** и **запредельные**. Первые, находящиеся в предельно допустимых лимитах физиологической нормы, укладываются в терапевтические цели ЦХЛБ. Вторые – нежелательны, более того, опасны для организма и должны быть немедленно купированы путем экстренного прекращения сеанса ЦХЛБ. К ним относятся реакции, превышающие показатели предельно допустимой нормы. К тому же, по нашим наблюдениям, запредельные реакции часто протекают на фоне сниженного центрального венозного давления с усугублением его выраженности. Хотя вполне возможно, что снижение ЦВД является риск-фактором развития гиперреактивности при ЦХЛБ.

Еще в начале использования ЦХЛБ мы обнаружили безусловное наличие индивидуальной реактивности на введение препарата не только у различных пациентов, но и у одного и того же пациента в течение курса ЦХЛБ. Чисто эмпирически было отмечено, что пациенты с пограничной реактивностью во время курса ЦХЛБ быстрее «выходят» из абстиненции, эффективнее реагируют на психотерапию, имеют более высокий конечный результат лечения. Эмпирические наблюдения анализировались, сопоставлялись с различными факторами: доза наркотика, стаж наркотизации, тяжесть абстинентного синдрома, сопутствующие соматические нарушения, связь начальной дозы атропина и ее посеанс-

ного увеличения с гиперреактивностью, характер индивидуального реагирования, течение постсеансного периода и мн. др.

В поисках оптимального варианта мы с большой осторожностью варьировали дозы атропина – от 40 до 280 мг, в единичных случаях – больше. За исходные брали дозы, известные в психиатрии при использовании «*атропиношоковой*» и «*атропинокоматозной*» терапии маниакальных состояний. И на основе собственных наблюдений, их анализа и сопоставления с огромным массивом опубликованного доступного научно-исследовательского материала в области нейрологии лекарственных средств, нейрофизиологии, психиатрии, наркологии была отработана теоретическая база и сформирована собственная терапевтическая концепция роли и места ЦХЛБ в лечении опийной наркомании и разработаны собственная технология ЦХЛБ и варианты ее практической реализации с учетом синдромальной многоаспектности абстиненции у различных больных.

Нижеприводимый материал дает представление о широком диапазоне исследований, предпринятых в МЦН в процессе разработки метода ЦХЛБ и ее вариантов.

Анализ частоты гипердинамических реакций со стороны артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, тонуса скелетной мускулатуры, температуры тела у больных при проведении ЦХЛБ. Эффекты воздействия атропина как таковые на гемодинамику, дыхание, терморегуляцию, тонус скелетной мускулатуры широко освещены. Но с позиций лечения опийной наркомании в острой фазе абстиненции, когда воздействие на холинергическую систему является стержневым методом комплексного лечения (наш метод), в наркологической практике остается много вопросов. Главной целью использования ЦХЛБ является формирование запланированной генерализованной стресс-реакции и удержание ее в определенных временных и физиологических лимитах с последующей стабилизацией состояния больного. Иными словами, возможность проведения полноценных непрерывных сеансов обратимой центральной холинолитической блокады обусловлена необходимостью удержания гипердинамических реакций функциональных систем организма в границах физиологического коридора (пограничные), не допуская их перехода на уровень гиперреактивности, создающей опасность для организма. Выход показателей за пределы допустимой нормы (запредельные показатели) влечет за собой экстренную необходимость прекращения сеанса, то есть сеанс остается незавершенным, а, следовательно, терапевтические цели остаются недостижимыми.

Для обеспечения полноценности сеансов ЦХЛБ необходимо было выяс-

нить, какие сеансы по порядку проведения в курсовом лечении дают наибольший процент экстренного прекращения, какова зависимость, если она есть, дозы атропина с дозой наркотика, стажем наркотизации и, самое главное, связь дозы атропина с развитием гипердинамических реакций пограничного и предельного характера.

Проводимые в течение нескольких лет исследования были нацелены на отработку подходов **к устранению риска утяжеления** состояния больного **без прерывания сеанса ЦХЛБ**. Накопление наблюдений проводилось без коррекции гипердинамических реакций во время сеансов ЦХЛБ, проводимых с использованием только атропина для создания обратимой блокады холинреактивной системы. При выходе показателей функциональных систем за пределы допустимой нормы сеансы экстренно прекращались.

Анализ наблюдений проводился в рамках поиска оптимальных вариантов сочетания атропина с другими фармакологическими компонентами, которые могли бы не только купировать развивающиеся гиперреактивные тенденции, но и удерживать реактивность функциональных систем организма в пределах допустимых показателей, не прерывая сеанса ЦХЛБ и не ингибируя холиноблокирующую активность атропина. Более того, поиск был нацелен на отбор таких препаратов, которые были бы терапевтически целесообразны при сочетанном использовании не только во время сеансов ЦХЛБ, но и в постсеансном периоде для коррекции коморбидной симптоматики в структуре острой фазы абстиненции.

Для решения поставленной задачи был проведен анализ развития частоты отклонений систолического (СД) и диастолического давления (ДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), температуры тела (ТТ) больного и тонуса скелетных мышц (МТ) от клинически допустимых максимальных величин.

Методом случайной выборки выделено две группы больных, объединенных по признаку дозирования атропина. Материалом исследования являлись 162 индивидуальные карты центральной холинолитической блокады, в которых зафиксированы исследуемые показатели. Объектом исследования была динамика колебаний функциональных показателей. Систолическое и диастолическое давление измеряли в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений – в ударах в минуту (уд/мин), частоту дыхания – по количеству дыханий в минуту (дых/мин), температуру тела – в градусах Цельсия, мышечный тонус определялся выраженностью напряжения скелетных мышц: + – физиологический тонус, ++ – периодическое напряжение мышц во время сеанса, +++ – гипертонус сгибательных мышц, ++++ – выраженный гипертонус разгибателей с ротационным вращением верхних конечностей вовнутрь.

Первую группу составили 82 больных в возрасте от 17 до 43 лет. Стаж наркотизации от 1 года до 19 лет. Доза опия от 0,5 до 12 г. Индивидуальное количество сеансов на курс ЦХЛБ колебалось от 3 до 8. Доза атропина на первом сеансе была 40 мг и постепенно увеличивалась от сеанса к сеансу до 95 мг на последнем, восьмом сеансе.

Вторую группу составили 80 больных в возрасте от 17 лет до 41 года. Стаж наркотизации от 1 года до 14 лет. Доза опия колебалась от 0,5 до 20 г. В этой группе больных курс ЦХЛБ состоял из 3 – 7 сеансов. Доза атропина возрастала со 100 мг на первом сеансе до 280 мг – на шестом-седьмом.

Используемая доза атропина колебалась от 0,5–1,0 мг/кг на начальных сеансах до 2,5–3,0 мг/кг – на заключительных. На каждом последующем сеансе доза атропина или оставалась без изменения, или увеличивалась на 5–20 мг – с учетом развивающейся толерантности к препарату и характера клинического течения предыдущего сеанса. Измерение показателей проводилось до начала сеанса, через 30 мин, через час, затем через 2, 3 и 4 часа от начала сеанса. Для анализа брались величины максимальных отклонений в течение сеанса. При отработке методики не проводилось какой-либо коррекции указанных показателей, превышающих предельно допустимые величины. При показателях, превышающих предельно допустимые величины, сеанс ЦХЛБ экстренно прекращался введением антидота.

Нижеприводимый анализ представляет собой объективные наблюдения без вмешательства в течение ЦХЛБ, исключая случаи, которые требовали экстренного прекращения сеанса в соответствии с известной медицинской практикой использования больших доз атропина при других нозологических формах. К таким случаям четко отнесены показатели функциональных систем организма, которые превышали предельно допустимые величины.

Курс ЦХЛБ начинался в острой фазе абстиненции на 2–3-й день после abortивной отмены наркотика. Подготовка больных к сеансу проводилась по описанной выше схеме первого этапа ЦХЛБ.

При анализе изучаемых показателей **допустимыми пределами нормы** считали: АД – 110/70–150/90 мм рт. ст., ЧСС – в пределах 80–100 уд/мин, ЧД – 18–22 дых/мин, ТТ – до 37,9° С.

В приведенных таблицах 12 и 13 представлено количество проведенных сеансов на курс ЦХЛБ в 1-й и 2-й группах больных. Из таблицы 12 видно, что 50% больных 1-й группы (доза атропина 40–100мг) прошли курс ЦХЛБ, состоящий из 8 сеансов, тогда как во 2-й группе – таблица 13 (доза атропина 100–280 мг) – редукция абстиненции достигалась быстрее – у 62,5% больных количество сеансов на курс ЦХЛБ уменьшилось до 6. У части больных 2-й группы (8,75%) для

Количество прове

группа	Количество больных n=82 (100%)	
	абс.	
1	2	
А	2	
Б	6	
В	6	
Г	11	
Д	16	
Е	41	

Количество прове

группа	Количество больных n=80 (100%)	
	абс.	
1	2	
А	2	
Б	5	
В	7	
Г	11	
Д	50	
Е	7	

Таблица 12
Количество проведенных сеансов ЦХЛБ у больных 1-ой группы

Подгруппа	Количество больных n=82 (100 %)		Количество сеансов на курс у одного больного	Общее количество сеансов в подгруппе на курс ЦХЛБ
	абс.	%		
1	2	3	4	5
А	2	2,44	3	6
Б	6	7,32	4	24
В	6	7,32	5	30
Г	11	13,41	6	66
Д	16	19,51	7	112
Е	41	50,00	8	328
				Всего 566

Таблица 13

Количество проведенных сеансов ЦХЛБ у больных 2-й группы

Подгруппа	Количество больных n=80 (100 %)		Количество сеансов на курс у одного больного	Общее количество сеансов в подгруппе на курс ЦХЛБ
	абс.	%		
1	2	3	4	5
А	5	6,25	3	15
Б	7	8,75	4	28
В	11	13,75	5	55
Г	50	62,5	6	300
Д	7	8,75	7	49
				Всего 447

закрепления эффекта проведено на курс 7 сеансов. Для 9,76% больных в 1-й и 15,0% больных во 2-й группе достаточно было 3–4 сеанса, чтобы купировать острые проявления абстиненции.

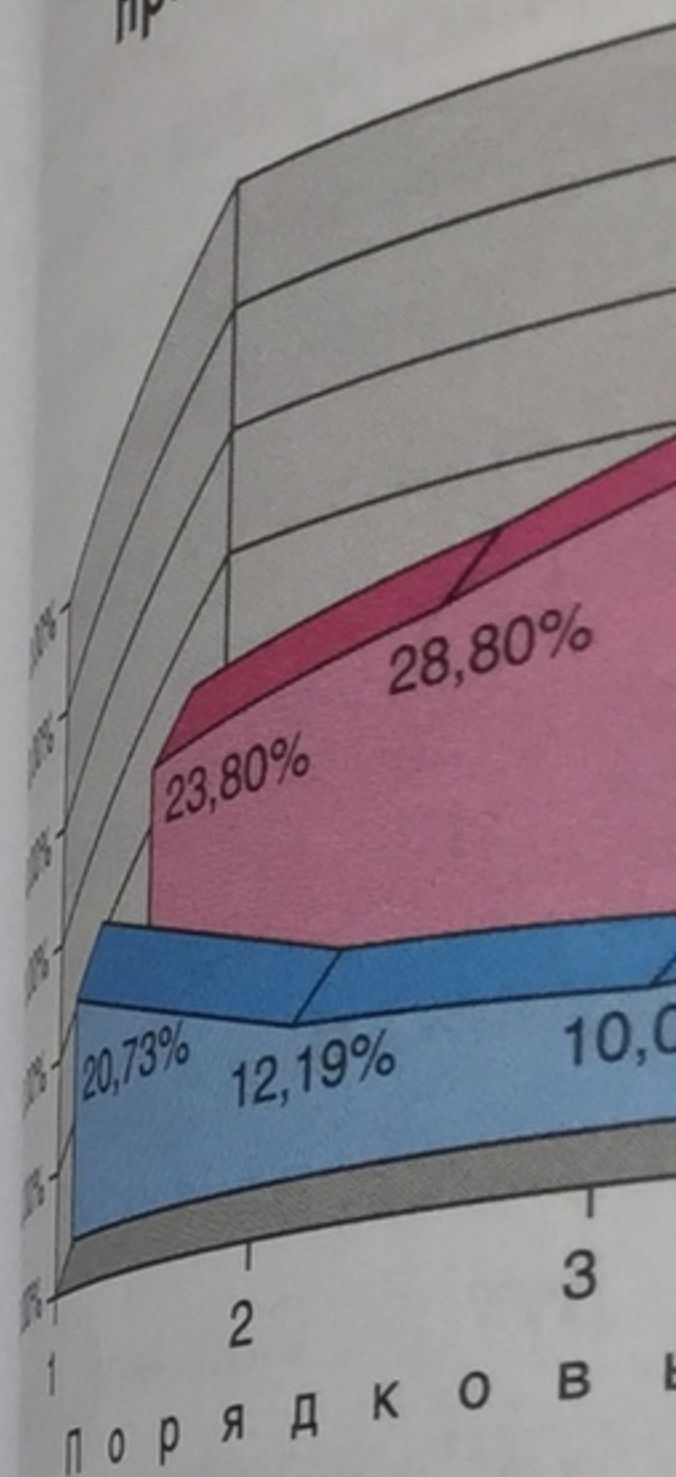
Частота гипердинамических реакций сердечно-сосудистой, дыхательной, терморегулирующей систем и мышечного тонуса у больных 1-й и 2-й групп при проведении сеансов ЦХЛБ. Исследовательский интерес представляло выявление зависимости между частотой развития гипердинамических реакций и нарастающей дозой атропина от сеанса к сеансу в курсе ЦХЛБ. Предполагалось выявить, какой из сеансов по порядку проведения дает наибольшую частоту повышенной реактивности, обусловленность гиперреактивности нарастающей дозой атропина. Вместе взятое имело в основе практическую нацеленность на предотвращение запредельных гипердинамических реакций функциональных систем путем отработки, с учетом сказанного, доз и количества сеансов. Изначально предполагалась однонаправленная параллельная динамика, и надо было только найти оптимальные дозы атропина и количество сеансов, за пределами которых нарастание гипердинамических реакций становится опасным для здоровья больного. Результаты исследования не опровергли, но и не подтвердили исходную гипотезу и подвели к необходимости поиска оптимизации ЦХЛБ в другой, кроме количественной (доза – выше-ниже; сеансов – больше-меньше), плоскости. Нижеприводимый материал подробно освещает ход исследований и сравнительные данные о главном объекте изучения – гипердинамических реакциях функциональных систем по частоте их проявления на каждом проводимом очередном сеансе в курсе ЦХЛБ в сопоставлении с дозой атропина по двум группам наблюдения.

Число больных, получающих сеансы ЦХЛБ, после третьего сеанса постепенно снижалось. Причиной этому являлись или прекращение сеансов, связанное с развитием гипердинамических реакций выше предельных показателей во время сеанса, или положительная редукция абстинентной симптоматики с переходом к последующей плановой медикаментозной терапии и психотерапии.

На диаграммах 1–6 представлена (в%) динамика частоты гиперреактивного повышения СД, ДД, частоты сердечных сокращений, мышечного тонуса и температуры тела больных на каждом из сеансов курса ЦХЛБ в обеих группах больных.

На диаграмме 1 наглядно показана частота гиперреактивного повышения СД. В 1-й группе больных повышение СД на первом сеансе встречается в 20,73% случаев с последующим незначительным снижением на следующих сеансах. У больных 2-й группы повышение СД встречается в 23,8% случаев с постепен-

Динамика частоты
при проведении



Динамика частоты
при проведе

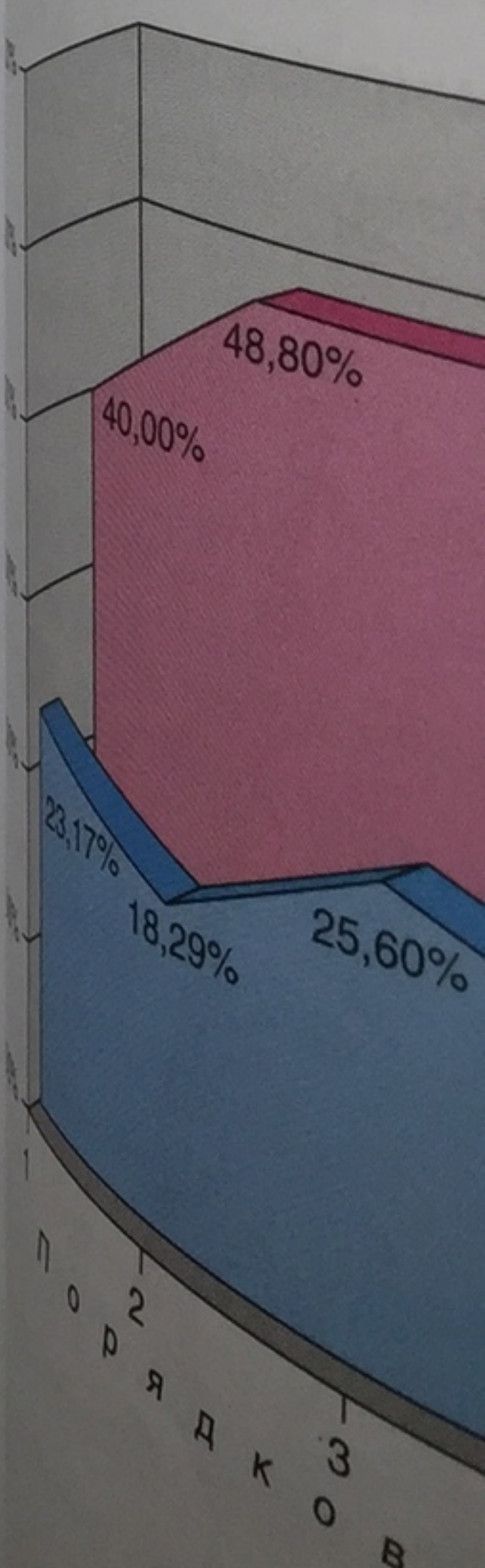


Диаграмма 1

Динамика частоты гиперреактивного повышения СД (в %) при проведении ЦХЛБ в 1-й (СД1) и 2-й (СД2) группах больных

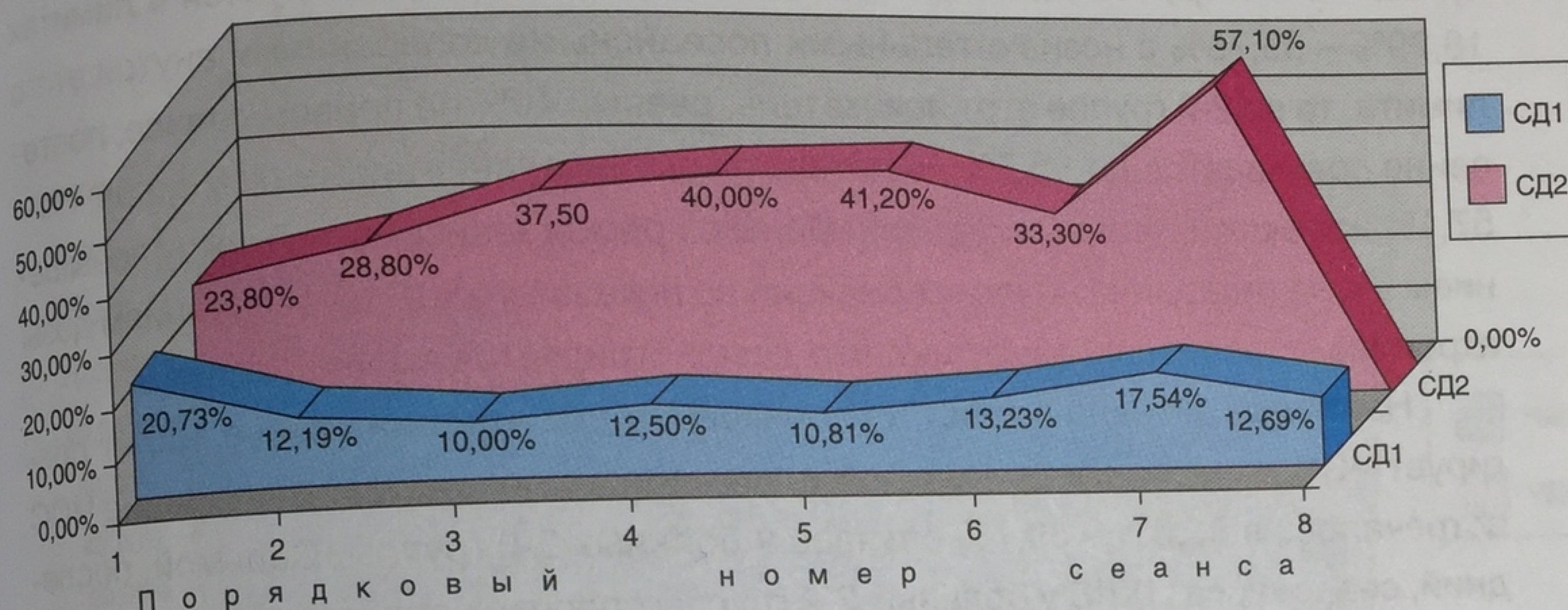
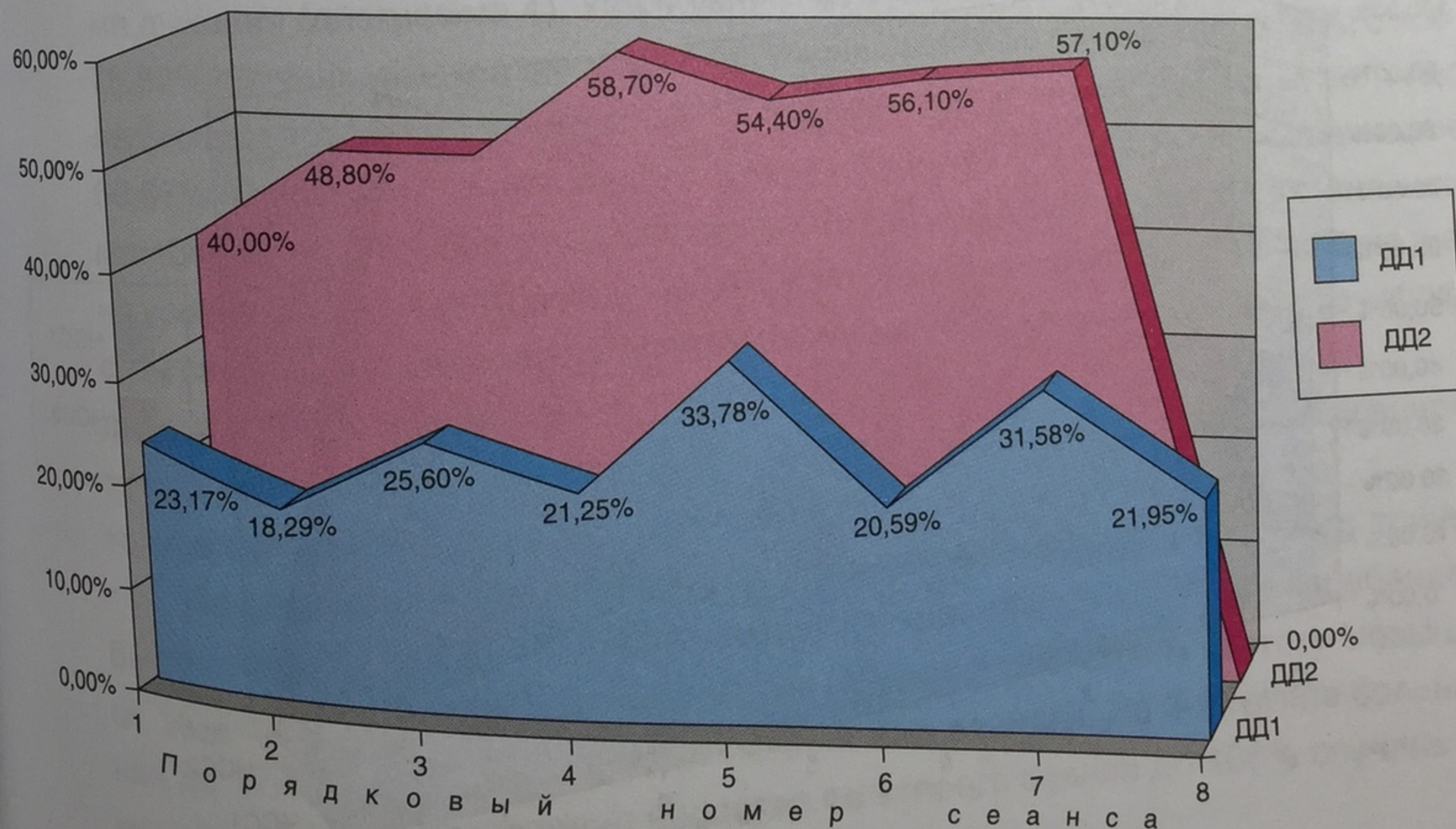


Диаграмма 2

Динамика частоты гиперреактивного повышения ДД (в %) при проведении ЦХЛБ в 1-й (ДД1) и 2-й (ДД2) группах



ным нарастанием до 41,2% на пятом, а затем, после снижения на шестом сеансе до 33,3%, наблюдается повышение до 57,1% на заключительном, седьмом сеансе. Значительно чаще отмечается повышение ДД в обеих группах (диаграмма 2). Если в 1-й группе больных частота повышения ДД фиксируется в пределах 18,29% – 33,78% с незначительными посеансными колебаниями внутри этого лимита, то во 2-й группе этот показатель, равный 40% на первом сеансе, постепенно повышается до 58,7% на четвертом сеансе, снижаясь затем до 54,4% – 57,1% на заключительных сеансах. Однако прямой зависимости между повышением числа гипердинамических реакций по показателю ДД и увеличением дозы атропина от сеанса к сеансу нет, что демонстрируется на диаграмме 2.

Наиболее активно в ответ на повышение доз атропина выше 100 мг реагирует ЧСС (диаграмма 3). На сеансах от первого до шестого повышение ЧСС встречалось в 85,0% – 89,7% случаев у больных 2-й группы. Седьмой, последний, сеанс курса ЦХЛБ у больных 2-й группы сопровождался гипердинамическими реакциями в 100% случаев. У больных 1-й группы повышение ЧСС отмечено на первом сеансе в 47,56%. При последующих сеансах – от 2-го до 8-го, частота выраженной тахикардии не превышала 25% (шестой сеанс), снижаясь к восьмому сеансу до 14,63%.

Диаграмма 3

Динамика частоты (в %) повышения ЧСС при проведении сеансов ЦХЛБ у больных 1-й (ЧСС1) и 2-й (ЧСС2) групп

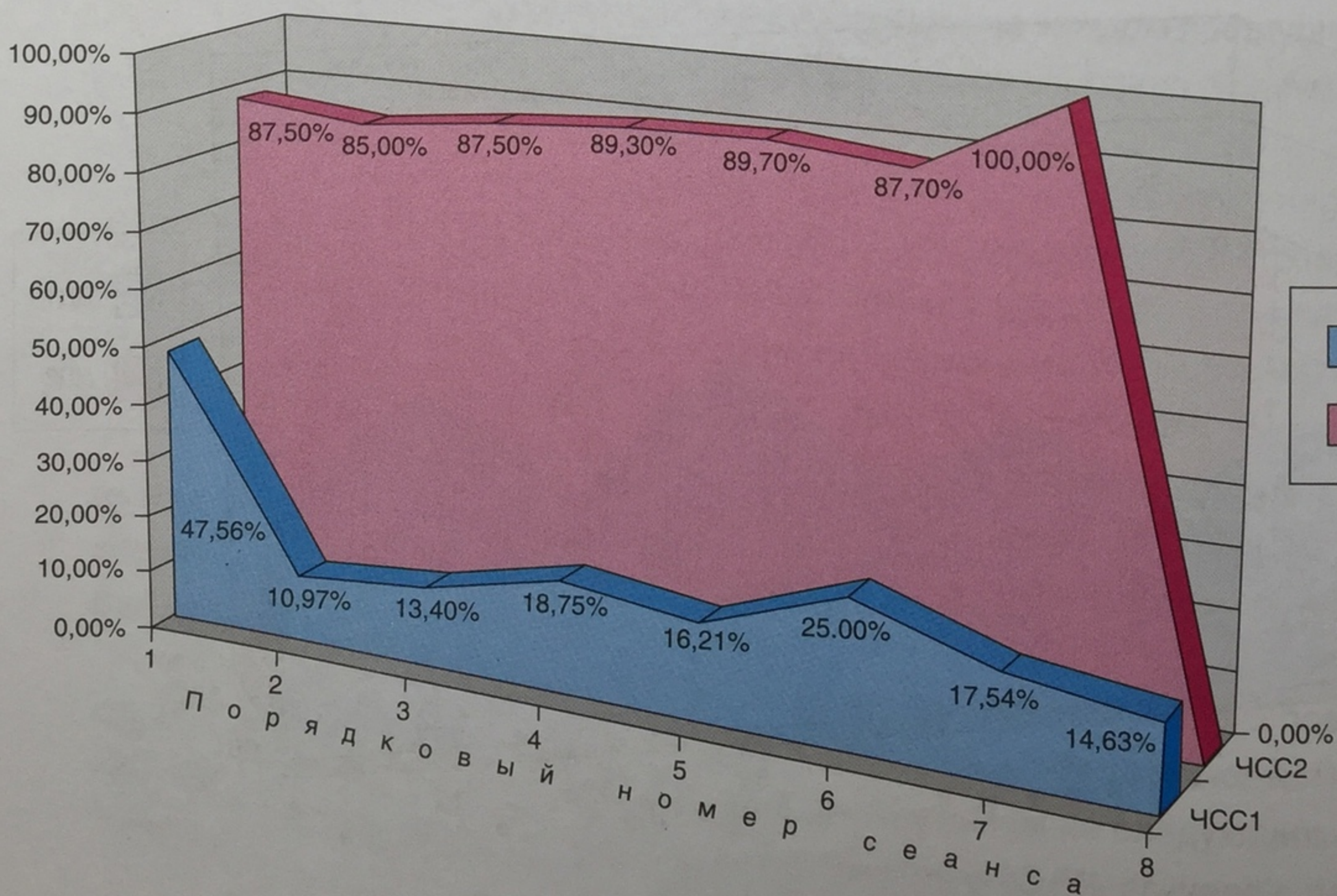
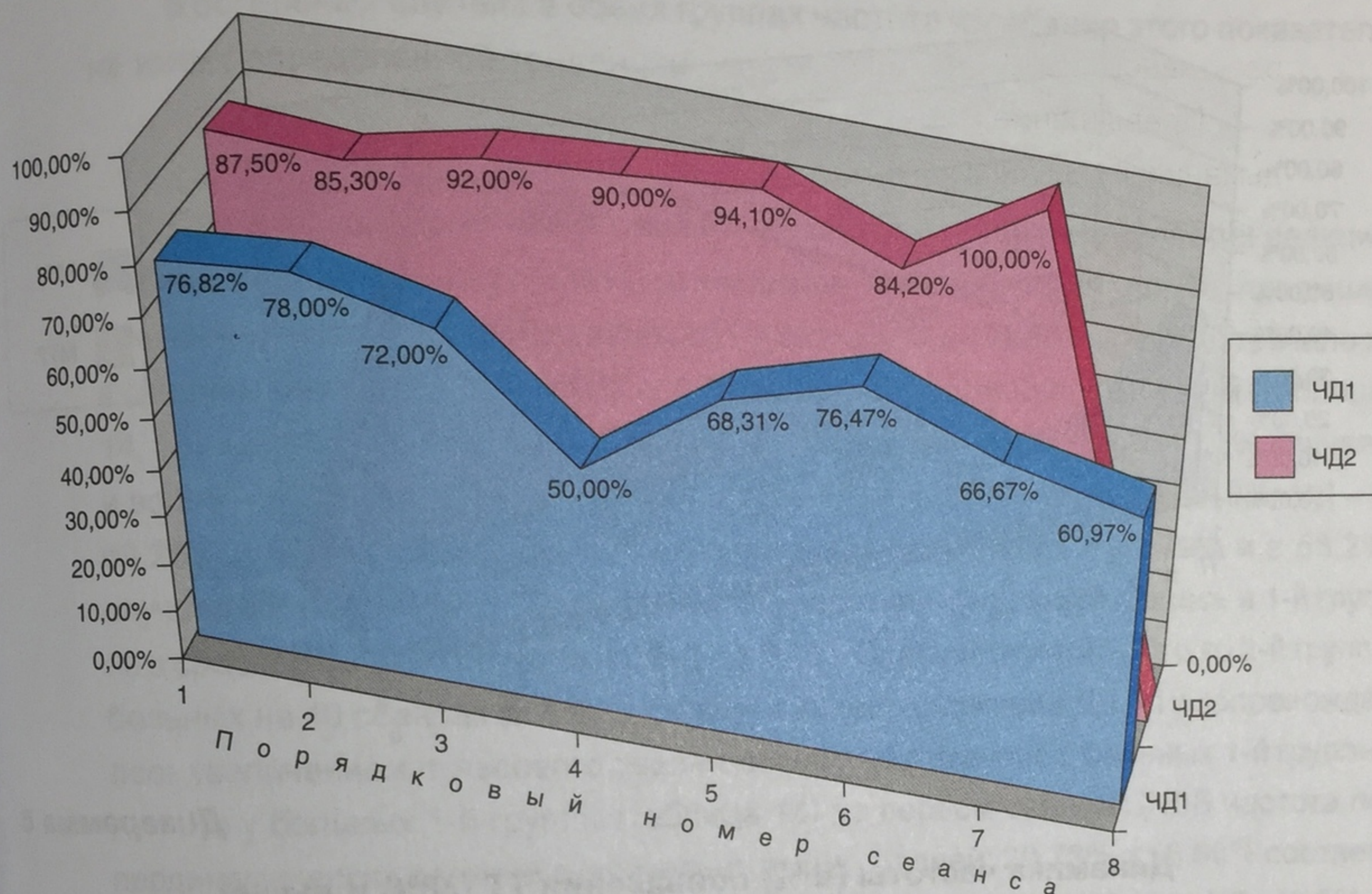


Диаграмма 4

Динамика частоты (в %) увеличения ЧД при проведении сеансов ЦХЛБ у больных 1-й (ЧД1) и 2-й (ЧД2) групп



В обеих группах больных активно отвечает на введение атропина система дыхания (диаграмма 4). Увеличение ЧД отмечается у больных 1-й группы в 76,82% случаях уже на первом сеансе, уменьшается на четвертом до 50%, с последующим возрастанием до 76,47% на шестом, после чего вновь снижается до 60,97% на восьмом сеансе. Во 2-й группе больных отмечалось синусоидальное колебание ЧД, начиная с первого сеанса (87,5%), с последующим сохранением на уровне 85,3% – на втором, до 94,1% – на пятом и снижением до 84,2% на шестом сеансе. На седьмом, дополнительном, сеансе выраженное тахипноэ наблюдалось в 100% случаев.

С увеличением дозы атропина отмечалось учащение случаев повышенного тонуса скелетной мускулатуры (диаграмма 5).

На первом сеансе в 1-й группе больных повышение мышечного тонуса было отмечено в 43,9% случаев с последующим синусоидальным колебанием от 15,9% до 23,75% на втором–шестом сеансах и снижением частоты повышения до 17,54% и 14,63% на седьмом–восьмом сеансах. Во 2-й группе больных мышечный тонус постепенно нарастал со второго сеанса до 100% случаев на седьмых сеансах.

Диаграмма 5

Динамика частоты (в %) повышения тонуса скелетных мышц при проведении сеансов ЦХЛБ у больных 1-й (MT1) и 2-й (MT2) групп

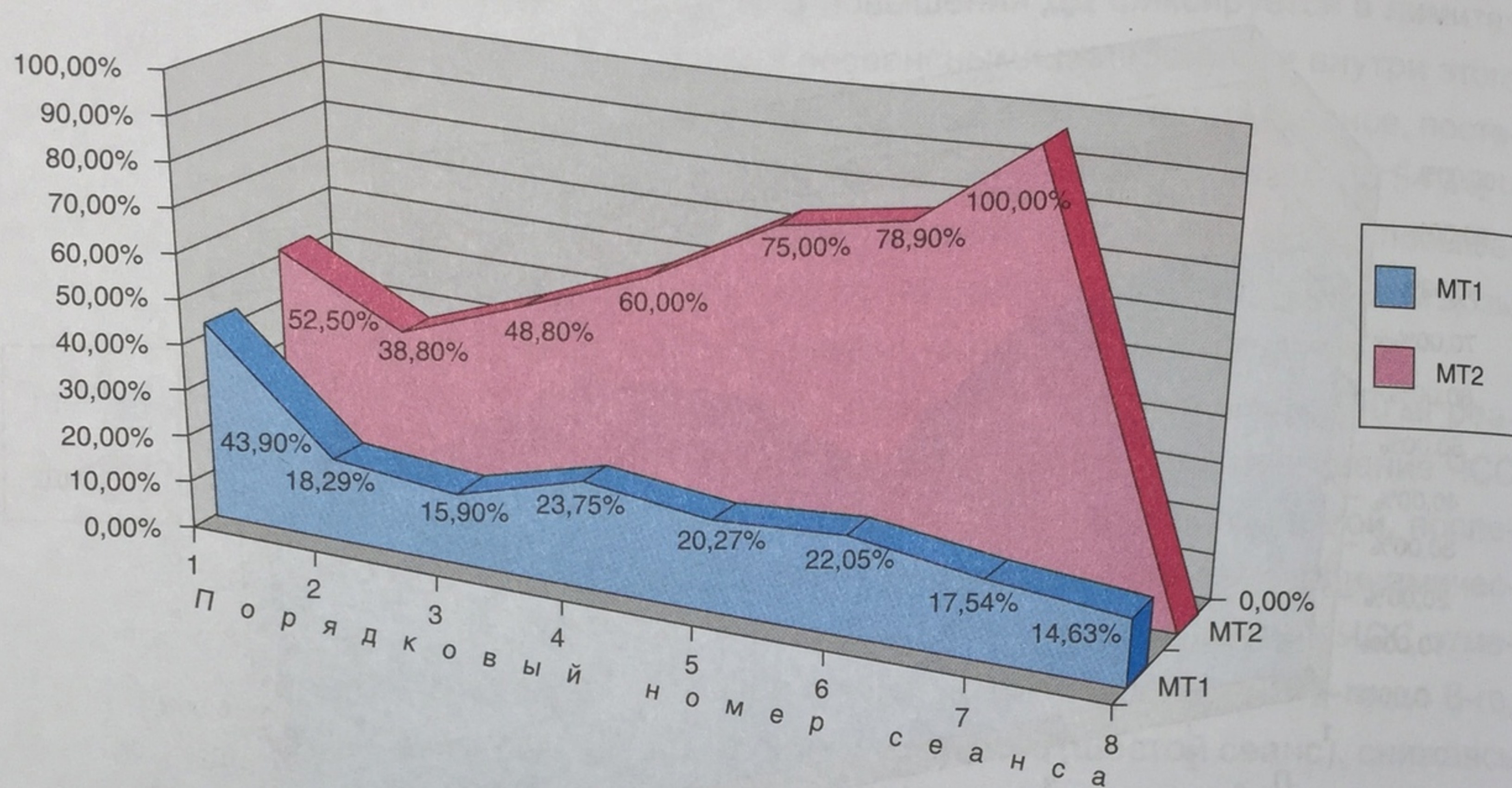
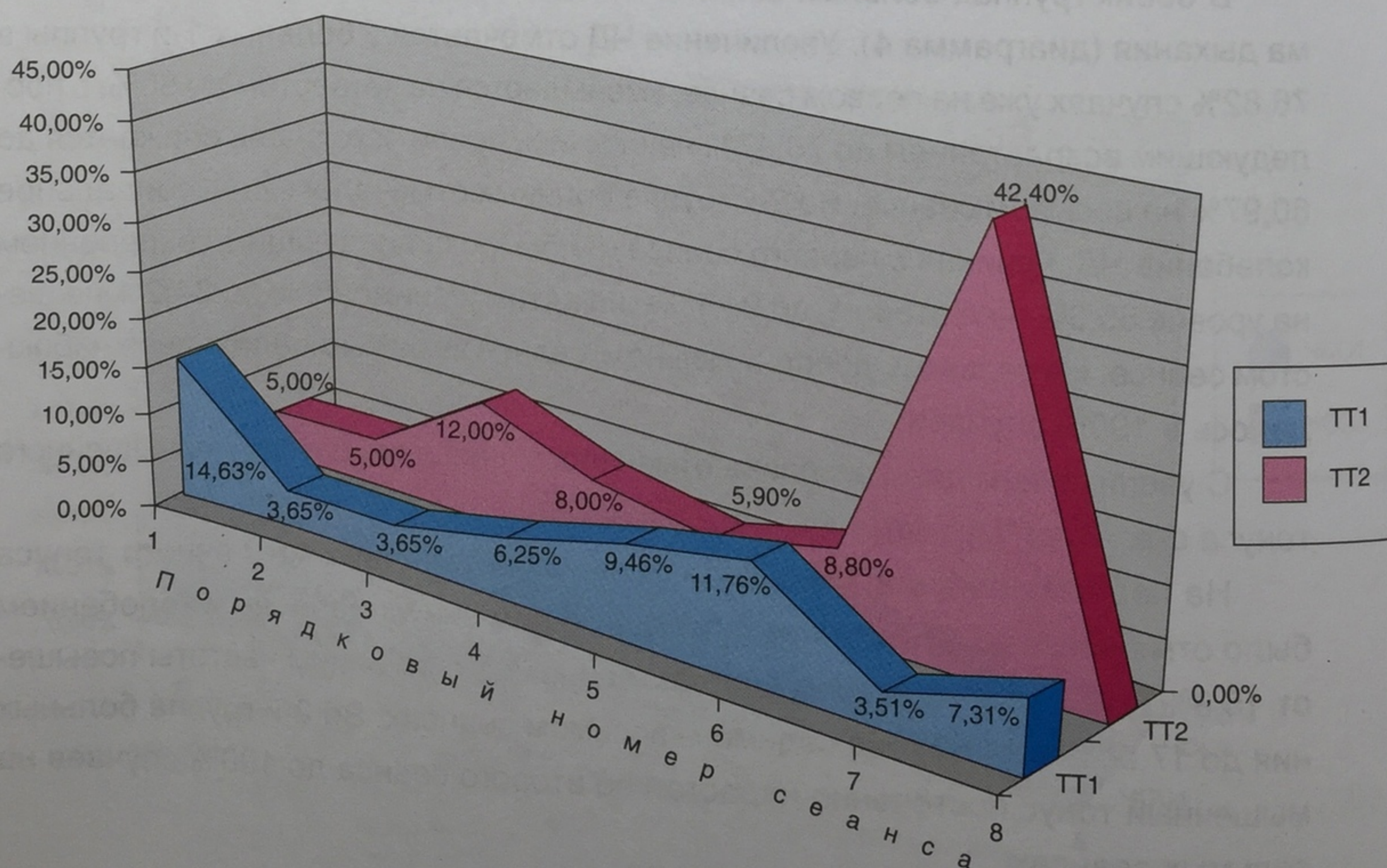


Диаграмма 6

Динамика частоты (в %) повышения ТТ (38°C и выше) во время сеансов ЦХЛБ у больных 1-й (ТТ1) и 2-й (ТТ2) групп



Менее отчетливы изменения ответной температурной реакции на введение атропина (диаграмма 6). Только на 7 сеансе во 2-й группе больных отмечено повышение температуры тела выше 38°C в 42,4% случаев.

В остальных случаях в обеих группах частота колебания этого показателя не имеет определенной тенденции.

При анализе **средних** показателей частоты гипердинамических реакций в обеих группах больных в ответ на введение атропина отмечено, что превышение нормы показателей гемодинамики, дыхания, температуры тела встречалось в среднем во время курса ЦХЛБ в 1-й группе больных реже, чем во 2-й (таблицы 14, 15): СД повышалось соответственно в 1-й группе в среднем в 13,6% случаев и во 2-й – в 34,2%; ДД – в 24,38% и в 50,8%; ЧСС – в 21,02% и в 87,9%; ЧД – в 69,25% и 89,3%. Мышечный тонус в среднем повышался в 22,79% и в 58,2% случаев соответственно. Повышение температуры тела наблюдалось в 1-й группе в среднем в 7,59% случаев, во 2-й – в 8,1%. Следует отметить, что во 2-й группе больных на 10 сеансах (2,2% случаев) отмечено снижение ДД, что сопровождалось увеличением пульсового давления, чего не отмечено у больных 1-й группы.

Но у больных 1-й группы (таблица 14) на первом сеансе ЦХЛБ частота гипердинамических реакций значительно выше средней: 20,73% и 13,60% соответственно по СД, 47,56% и 21,02% – по ЧСС, 76,82% и 69,25% – по ЧД, 43,9% и 22,79% – по мышечному гипертонусу, 14,63% и 7,59% – по температуре тела. Более выраженное проявление гипердинамических реакций на этом сеансе может быть отнесено к отсутствию выраженной седации у больных, то есть к менее выраженному торможению коры головного мозга. На последующих сеансах на фоне проведения межсеансной седативной терапии гипердинамические реакции выражены слабее.

Во 2-й группе больных (таблица 15) средний показатель частоты гипердинамических реакций выше, чем в 1-й и нарастает от сеанса к сеансу. Это можно объяснить увеличением дозы атропина, вызывающей «нейромедиаторный хаос» на фоне седативного эффекта получаемых параллельно препаратов плановой терапии.

Наблюдения подтверждают мнение, высказанное Е. Ф. Бажиным (1984), в отношении того, что доза атропина значительно возрастает на фоне нейролептических препаратов, которые следует отменять до начала проведения сеансов атропинотерапии за 10–14 дней. Это утверждение относится к лечению больных шизофренией. Мы же не считаем необходимой отмену плановых нейролептиков и анальгетиков при проведении курса ЦХЛБ, поскольку видим, что их сочетанное применение в острой фазе опийного абстинентного синдрома оказывает поло-

Таблица 14

Динамика частоты (в %) случаев) гиперреактивного повышения СД, ДД, ЧСС, ЧД, МТ и ТТ
в течение курса ЦХЛБ у больных 1-ой группы

Показатели	Количество сеансов по их порядковому номеру в курсе ЦХЛБ																Всего сеансов	
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й		7-й		8-й			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
↑СД	17	20,73	10	12,19	8	10,00	10	12,50	8	10,81	9	13,23	10	17,54	5	12,69	77	13,60
↑ДД	19	23,17	15	18,29	21	25,60	17	21,25	25	33,78	14	20,59	18	31,58	9	21,95	138	24,38
↑ЧСС	39	47,56	9	10,97	11	13,40	15	18,75	12	16,21	17	25,00	10	17,54	6	14,63	119	21,02
↑ЧД	63	76,82	64	78,00	59	72,00	40	50,00	51	68,31	52	76,47	38	66,67	25	60,97	392	69,25
↑мыш. тонуса	36	43,90	15	18,29	13	15,90	19	23,75	15	20,27	15	22,05	10	17,54	6	14,63	129	22,79
↑t тела	12	14,63	3	3,65	3	3,65	5	6,25	7	9,46	8	11,76	2	3,51	3	7,31	43	7,59
Всего больных	82		82		82		80		74		68		57		41		566	

Динамика частоты (в %) случаев) гиперреактивного повышения СД, ДД, ЧСС, ЧД, МТ и ТТ
в течение курса ЦХЛБ у больных 2-ой группы

Таблица 15

↑t тела	12	14,63	3	3,65	3	3,65	5	6,25	7	9,46	8	11,76	2	3,51	3	7,31	43	7,59
Всего больных	82		82		82		80		74		68		57		41		566	

Таблица 15

Динамика частоты (в %) случаев) гиперреактивного повышения СД, ДД, ЧСС, ЧД, МТ и ТТ в течение курса ЦХЛБ у больных 2-ой группы

Показатели	Количество сеансов по их порядковому номеру в курсе ЦХЛБ														Всего сеансов	
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й		6-й		7-й			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
↑СД	19	23,80	23	28,80	30	37,50	30	40,00	28	41,20	19	33,30	4	57,10	153	34,20
↑ДД	32	40,00	39	48,80	39	48,80	44	58,7	37	54,40	32	56,10	4	57,10	227	50,80
↓ДД	–	–	–	–	4	5,00	3	4,00	1	1,50	2	3,50	–	–	10	2,20
↑ЧСС	70	87,50	68	85,00	70	87,50	67	89,30	61	89,70	50	87,70	7	100,00	393	87,90
↑ЧД	70	87,50	69	85,30	72	90,00	69	92,00	64	94,10	48	84,20	7	100,00	399	89,30
↑мыш. тонуса	42	52,50	31	38,80	39	48,80	45	60,00	51	75,00	45	78,90	7	100,00	260	58,20
↑t тела	4	5,00	4	5,00	10	12,50	6	8,00	4	5,90	5	8,80	3	42,40	36	8,10
Всего больных	80		80		80		75		68		57		7		447	100%

жительное антиабстинентное действие. Но важно, чтобы формируемый седативный эффект у больных был поверхностным, поскольку при глубокой седации даже высокие дозы атропина не оказывают стрессового воздействия.

Вышеприведенные наблюдения говорят об усилении проявлений возбуждения симпатoadреналовой системы при увеличении дозы атропина во время сеансов атропинотерапии у рассматриваемого контингента больных. Однако повышение активности функциональных систем зависит не только от нарастающей дозы атропина. На это указывает тот факт, что отмеченная реакция на атропин возникала у больных как в начале курса ЦХЛБ, так и в середине, и в конце его, то есть и при меньших, и при увеличенных дозах холинолитика. Гипердинамические величины показателей гемодинамики, дыхания, мышечного тонуса, температуры тела чередовались с нормальными показателями при последовательном проведении сеансов, когда доза атропина увеличивалась. Это заставляет думать о том, что не только величина дозы атропина влияет на реакцию функциональных систем организма при проведении холинолитической блокады. Значительную роль при этом, надо полагать, играет параллельно проводимая плановая терапия с использованием нейролептиков, трициклических антидепрессантов, обладающих холинолитическим эффектом и используемых при лечении опийного абстинентного синдрома.

Частота гипердинамических реакций по показателю артериального давления в зависимости от стажа наркотизации и дозы наркотика представлена в таблицах 16–19 и на диаграммах 7–10. На диаграммах и в таблицах отражено

Таблица 16

Среднее количество сеансов с повышенным СД и ДД в течение курса ЦХЛБ в 1-й группе при различных дозах наркотика

Доза наркотика	Количество больных	Сеансы с повышенным			
		СД		ДД	
		Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного	Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного
1	2	3	4	5	6
До 3 г	2	4	2,0	14	7
До 5 г	54	42	0,8	15	0,3
До 10 г	24	23	1,0	16	0,67
> 10 г	2	8	4,0	5	2,5
Всего	82	77	0,96	50	0,6

Таблица 17

Среднее количество сеансов с повышенным СД и ДД у одного в течение курса ЦХЛБ в 1-й группе при различном стаже наркотизации

Стаж наркотизации	Количество больных	Сеансы с повышенным			
		СД		ДД	
		Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного	Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного
1	2	3	4	5	6
До 3 лет	39	41	1,1	29	0,7
До 5 лет	21	15	0,8	12	0,6
До 10 лет	15	12	0,9	3	0,2
> 10 лет	7	9	1,29	6	0,9
Всего	82	77	0,98	50	0,6

Таблица 18

Среднее количество сеансов с повышенным СД и ДД в течение курса ЦХЛБ во 2-й группе при различных дозах наркотика

Доза наркотика	Количество больных	Сеансы с повышенным			
		СД		ДД	
		Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного	Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного
1	2	3	4	5	6
До 3 г	47	91	1,9	125	2,7
До 5 г	18	32	1,7	58	3,2
До 10 г	12	24	2,0	38	3,2
> 10 г	3	6	2,0	6	2,0
Всего	80	153	1,9	227	2,8

Таблица 19

Среднее количество сеансов с повышенным СД и ДД в течение курса ЦХЛБ
во 2-й группе при различном стаже наркотизации

Стаж наркотизации	Количество больных	Сеансы с повышенным			
		СД		ДД	
		Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного	Общее количество сеансов в группе	Среднее количество сеансов на одного больного
1	2	3	4	5	6
До 3 лет	23	50	2,2	68	2,9
До 5 лет	32	53	1,7	84	2,6
До 10 лет	14	20	1,4	34	2,4
> 10 лет	11	30	2,7	41	3,7
Всего	80	153	1,9	227	2,8

среднее количество сеансов в течение курса ЦХЛБ с отмеченным гиперреактивным повышением СД и ДД при разных дозах наркотика или стаже наркотизации в обеих рассматриваемых группах больных.

В 1-й группе больных среднее количество сеансов с повышенным СД (диаграмма 7) во время курса ЦХЛБ при дозе наркотика до 3 г у одного больного было 2 сеанса, до 5 г – 0,8 сеанса, до 10 г – один сеанс. При дозе наркотика более 10 г у каждого больного в среднем 4 сеанса прошли с повышенным СД. Гипердинамические колебания ДД (диаграмма 8) при дозе наркотика до 3 г у каждого больного в среднем встречались на 7 сеансах, то есть практически в течение всего курса ЦХЛБ, до 5 г – 0,3 сеанса, до 10 г – 0,67 сеанса. Если доза наркотика превышала 10 г, повышенное ДД было отмечено в среднем на 2,5 сеансах в течение каждого курса ЦХЛБ.

Во 2-й группе больных средняя частота сеансов с повышенным СД (диаграмма 7) у одного больного при дозе наркотика до 3 г составила 1,9, до 5,0 г – 1,7, до 10 г и более – 2,2 сеанса в течение курса ЦХЛБ. Частота повышения ДД (диаграмма 8) была 2,7 при дозе наркотика до 3 г, при дозе от 5 до 10 г – 3,2 сеанса. Если доза наркотика превышала 10 г, повышенное ДД отмечалось в среднем на двух сеансах у одного больного.

При анализе частоты гипердинамических реакций сердечно-сосудистой системы в зависимости от стажа наркотизации (диаграммы 9–10) отмечается, что среднее количество сеансов с повышенным СД (диаграмма 9) в течение курса у

Диаграмма 7

Среднее количество сеансов ЦХЛБ в течение курса с повышенным СД при разных дозах наркотика

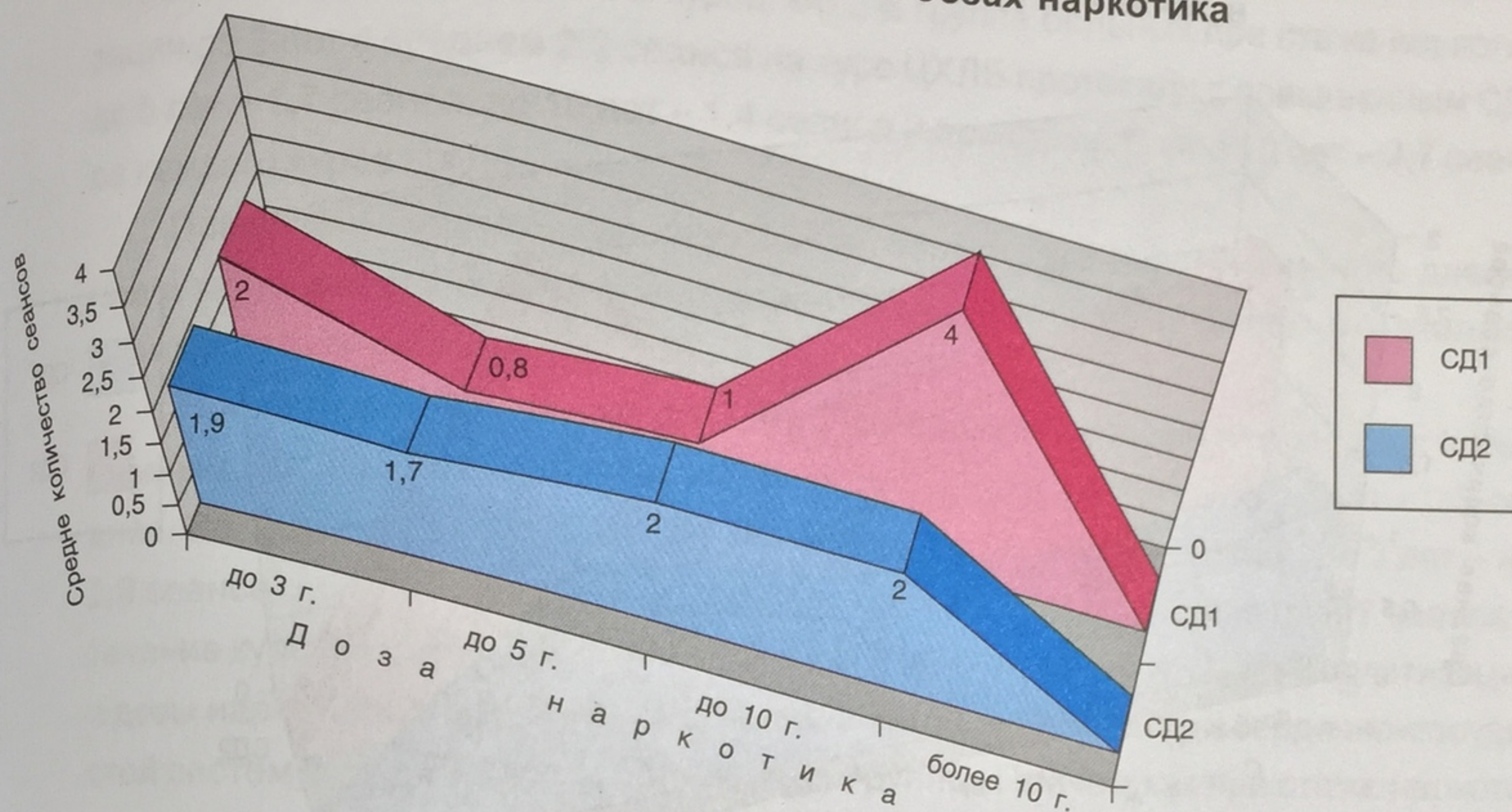


Диаграмма 8

Среднее количество сеансов ЦХЛБ с повышенным ДД в течение курса при разных дозах наркотика



Диаграмма 9

Среднее количество сеансов ЦХЛБ с повышенным СД
в течение курса при разном стаже наркотизации

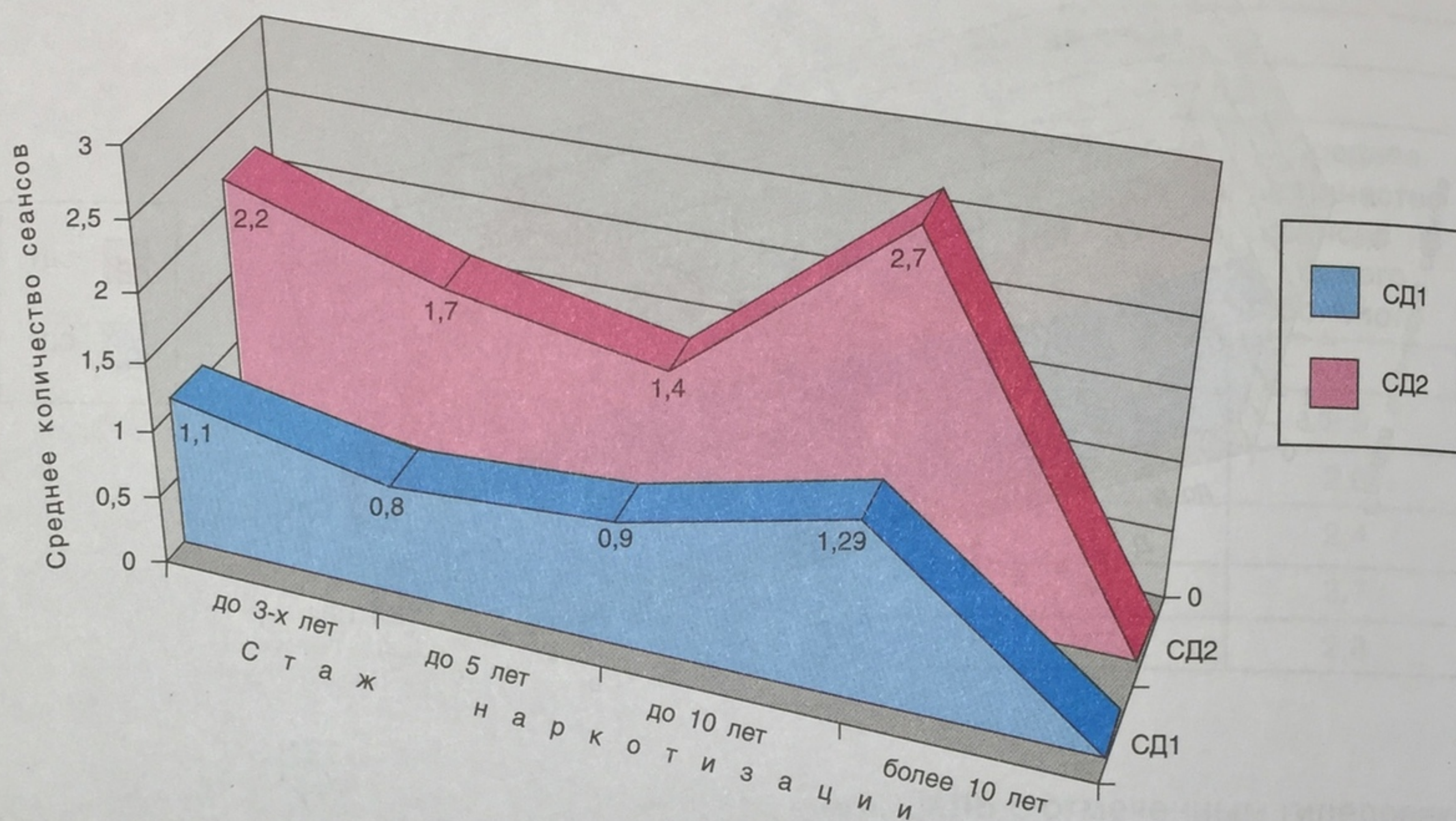
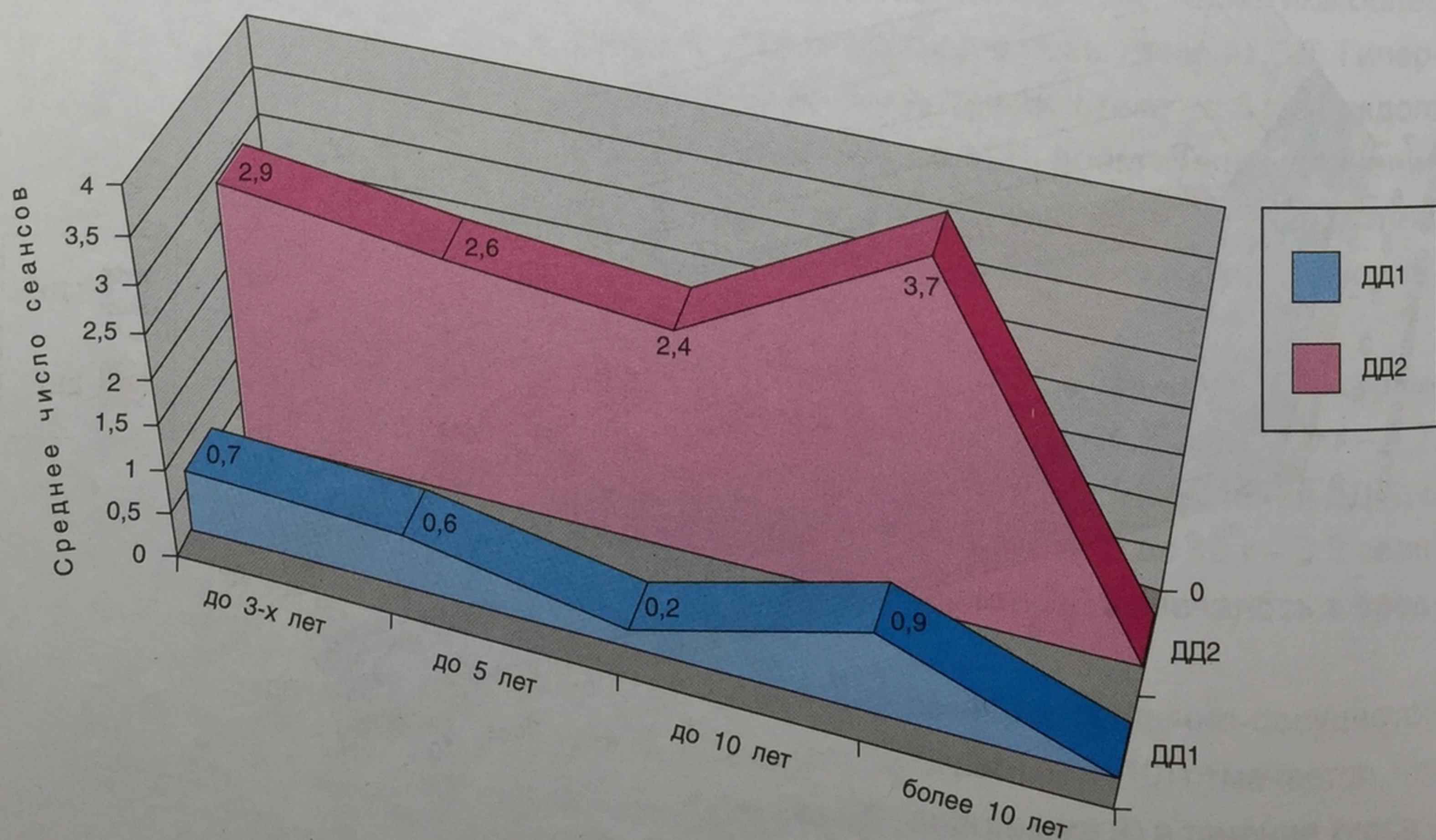


Диаграмма 10

Среднее количество сеансов ЦХЛБ с повышенным ДД
в течение курса при разном стаже наркотизации



больных 1-й группы со стажем наркотизации до 3 лет составило 1,1, со стажем до пяти лет – 0,8, до 10 лет – 0,9 сеанса. У больных со стажем наркотизации более 10 лет – 1,29 сеанса в течение курса. Во 2-й группе больных при стаже наркотизации до 3 лет в среднем 2,2 сеанса на курс ЦХЛБ протекали с повышенным СД, до 5 лет – 1,7 сеанса, до 10 лет – 1,4 сеанса и при стаже более 10 лет – 2,7 сеанса каждого курса ЦХЛБ.

Повышение частоты гипердинамического ответа диастолического давления в зависимости от стажа наркотизации у больных 1-й группы отмечалось редко (диаграмма 10).

При стаже наркотизации до 3 лет в среднем 0,7 сеанса протекали с повышенным ДД, до 5 лет – 0,6 сеанса, до 10 лет – 0,2 сеанса, более 10 лет – 0,9 сеанса. Во 2-й группе больных ДД повышалось чаще: при стаже до 3 лет – на 2,9 сеанса, до 5 лет – на 2,6, до 10 лет – на 2,4, более 10 лет – на 3,7 сеанса в течение курса ЦХЛБ. Повышение СД и ДД в зависимости от стажа наркотизации и дозы наркотика показывает, что более выраженные реакции сердечно-сосудистой системы встречались у больных 2-й группы. Причем как при стаже наркотизации более 10 лет, так и при дозе наркотика более 10 г повышение этого показателя регистрировалось чаще всего.

Увеличение частоты сеансов с повышенным артериальным давлением у больных 2-й группы при рассмотрении влияния дозы наркотика и стажа наркотизации отражает общую тенденцию изменения гемодинамики, описанную выше при анализе показателей функциональных систем по группам, и может быть отнесено как к активности более высоких доз атропина, так и к более длительной хронической опиной интоксикации, усугубляющей возрастные изменения сердечно-сосудистой системы.

Экстренное прекращение сеансов ЦХЛБ. Цель центральной холинолитической блокады – формирование нейромедиаторного стресс-эффекта, который проявляется гипердинамическими реакциями на уровне предельно допустимых показателей без их превышения. Поскольку превышение предельно допустимого уровня функциональных показателей создает угрозу срыва функционирования физиологических систем, то сеанс ЦХЛБ должен быть экстренно прекращен. Таким образом, положительный эффект ЦХЛБ достигается удержанием состояния больного на очень хрупкой грани перехода предельно допустимых показателей (пограничных) к риску дестабилизации состояния больного, которая требует экстренных терапевтических мероприятий. Именно поэтому слишком малые дозы атропина часто являются недостаточными для инициации стрессовой реактивности, а неадекватно высокие дозы имеют боль-

шой риск дестабилизации состояния больного, что диктует urgently прервать сеанс ЦХЛБ. Поэтому дозы должны быть адекватными четко поставленной терапевтической цели. По нашим данным, оптимальными (средними) являются дозы атропина от 1,5 до 2,5 мг/кг, хотя следует еще раз подчеркнуть индивидуальность реактивной способности организма больного на момент проведения ЦХЛБ.

Превышение пограничных величин показателей гемодинамики, системы дыхания, мышечного тонуса, гипертермической реакции, а также рвота во время сеанса ЦХЛБ являлись показаниями к экстренному прекращению сеанса.

В 1-й группе 16 (2,8%) сеансов ЦХЛБ из 566 были экстренно прекращены у 15 больных в связи с развитием выше допустимого предела гипердинамических реакций функциональных систем. Из-за резкой выраженности гипердинамических реакций у 1 (1,2%) больного курс ЦХЛБ был полностью прекращен, и он был направлен на альтернативное лечение. У четверых больных функциональные показатели превысили пределы допустимых величин на 7 сеансе. К этому времени у указанных больных клинический эффект лечения абстиненции был достигнут, поэтому восьмой сеанс ЦХЛБ не проводился.

Сведения об этих 15 больных 1-й группы, которым проведено экстренное прекращение сеансов ЦХЛБ, отражены в таблице 20.

Из приведенной таблицы 20 видно, что при экстренном прекращении сеансов ЦХЛБ наблюдается достаточно большой разброс как по порядковым номерам экстренно прекращенных сеансов, так и по величине используемой дозы атропина. Суммарно это выглядит следующим образом: всего экстренно прекращено 16 сеансов, из них первых – 9 (1,6%), вторых – 1 (0,17%), третьих – 1 (0,17%), пятых – 1 (0,17%), седьмых – 4 (0,7%) сеанса при разных дозах атропина. Ни один из сеансов № 4 и № 6 не был экстренно прекращен.

Наглядно сказанное демонстрирует диаграмма 11. Экстренное прекращение сеансов ЦХЛБ во 2-й группе проведено у 16-ти больных. В таблице 21 приведены некоторые анамнестические данные и характеристика изучаемых показателей этих больных. Из таблицы 21 видно, что, как и в 1-й группе, здесь наблюдается разброс и по порядковым номерам сеансов, и по дозе атропина. Суммарно это выглядит следующим образом. Всего экстренно прекращено 25 сеансов (5,6% общего числа сеансов 2-й группы). Первых сеансов прекращено 3 (0,7%), вторых – 4 (0,9%), третьих – 5 (1,1%), четвертых – 5 (1,1%), пятых – 3 (0,7%), шестых – 3 (0,7%), седьмых – 2 (0,4%). Доза атропина колебалась от 100 до 240 мг (диаграмма 11). В связи с выраженными гипердинамическими реакциями у больных этой группы курс ЦХЛБ прекращен у 4 больных после четвертых сеансов и у одного больного – после пятого сеанса. Частота прекращения курса ЦХЛБ составила 5,6%. То есть рост показателей, выше предельно допустимых

Функцион- эк			
Возраст	Стаж наркотической (лет)	Доза наркотика (г)	
2	3	4	
19	2	2,0	
20	1	2,0	
21	2	4,0	
20	3	6,0	
25	9	3,0	
17	1,5	5,0	
37	12	8,0	
27	5	4,0	
27	4	3,0	
37	7	10,0	
18	3	10,0	
32	8	5,0	
30	10	6,0	
39	15	15,0	
17	1,5	4,0	

Замечания.

1. Критериями прерывания:
 - подъем АД выше 160/90 мм рт.ст.
 - снижение ДД ниже 70 мм рт.ст.
 - повышение ЧСС выше 120 в минуту.
 - повышение температуры тела выше 38,5°С.
 - рвота, возникшая во время сеанса.
2. Характеристика функциональных систем:
 - ++ - физиологическая реакция
 - +++ - периодическая реакция
 - ++++ - гипердинамическая реакция

Таблица 20

Функциональные показатели больных 1-й группы (n=15), экстренно выведенных из состояния ЦХЛБ

Больные № п/п	Возраст	Стаж наркотизации (лет)	Доза наркотика (г)	Порядковый № прекращения сеанса	Доза атропина (мг)	АД мм рт. ст.	ЧСС уд/мин	ЧД дых/мин	ТТ °С	МТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	19	2	2,0	1-й	40	150/90	141	36	36,2	+++
2	20	1	2,0	1-й	60	180/110	140	30	37,6	+++
3	21	2	4,0	1-й	40	140/90	176	32	37,7	++++
4	20	3	6,0	1-й	40	190/110	140	44	38,0	+++
5	25	9	3,0	1-й	40	170/100	156	42	37,7	+++
6	17	1,5	5,0	7-й	90	180/120	140	44	37,8	+++
7	37	12	8,0	5-й	70	130/85	124	60	39,0	+++
8	27	5	4,0	1-й	40	180/110	160	64	38,5	+++
9	27	4	3,0	1-й	40	180/110	150	50	38,8	+++
				3-й	60	170/80	100	28	38,5	+++
10	37	7	10,0	2-й	50	150/100	108	26	36,6	+++
11	18	3	10,0	1-й	40	180/110	162	52	38,9	+++
12	32	8	5,0	1-й	40	120/80	148	36	36,6	++++
13	30	10	6,0	7-й	55	150/50	175	52	39,6	+++
14	39	15	15,0	7-й	90	180/110	147	40	37,8	+++
15	17	1,5	4,5	7-й	95	180/120	144	44	37,8	++

Примечания.

- Критериями прекращения сеанса ЦХЛБ были:
 - подъем АД выше 160/90 мм рт. ст. при ЧСС более 140 уд/мин,
 - снижение ДД ниже 40 мм рт. ст. при резком увеличении пульсового давления (более 70 мм рт. ст.),
 - повышение ТТ до 38,5° С и выше,
 - повышение мышечного тонуса до появления ротации верхних конечностей вовнутрь,
 - рвота, возникающая во время сеанса.
- Характеристика мышечного тонуса:
 - +
 - ++
 - +++
 - ++++
 – физиологический тонус мышц,
 – периодическое напряжение скелетных мышц во время сеанса,
 – гипертонус сгибательных мышц,
 – выраженный гипертонус разгибателей с ротационным вращением верхних конечностей вовнутрь.

Таблица 21

Функциональные показатели больных 2-й группы (n=16),
экстренно выведенных из состояния ЦХЛБ

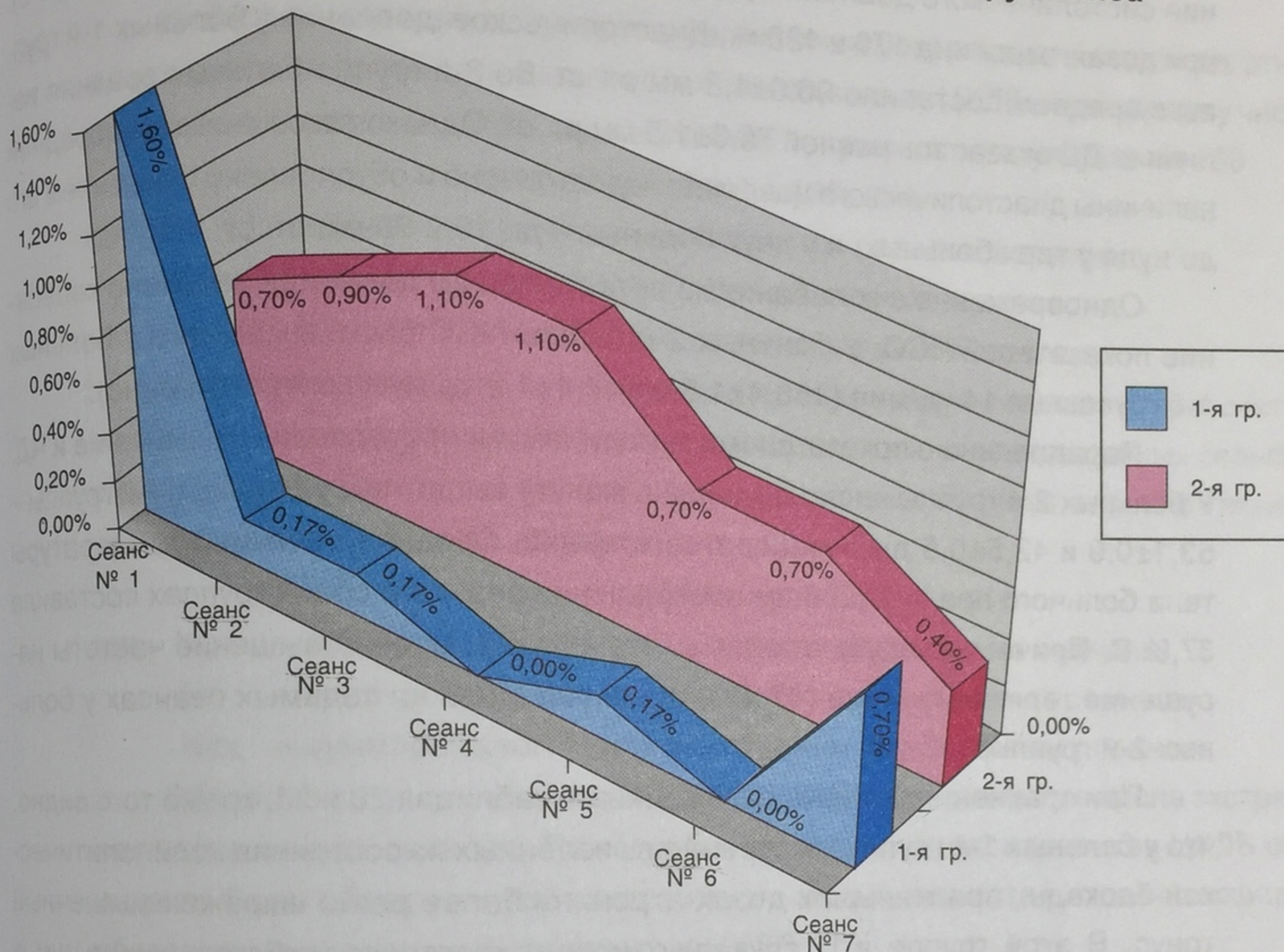
Больные № п/п	Возраст	Стаж наркоти- зации (лет)	Доза наркотика (г)	Порядковый № прекращенного сеанса	Доза атропина (мг)	АД мм рт. ст.	ЧСС уд/мин	ЧД дых/мин	ТТ °С	МТ
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	19	2	1,0	3-й	135	170/100	100	56	38,5	+++
2	23	2	4,0	2-й	110	160/95	168	66	38,4	++
				3-й	150	160/90	172	58	38,9	++
3	35	10	4,0	1-й	100	160/80	140	40	36,3	++
				2-й	150	190/110	196	40	37,6	+++
				6-й	240	180/110	180	38	38,0	++
4	20	4	3,0	2-й	110	190/110	160	40	38,0	++
				4-й	220	180/80	176	52	37,0	++
5	21	2	1,0	4-й	160	180/120	140	44	37,3	+++
6	24	8	2,0	4-й	140	160/80	128	60	37,5	++
7	21	3	9,0	7-й	220	185/50	108	40	37,5	+++
8	20	4	2,0	1-й	100	140/100	176	34	36,4	+++
				7-й	220	170/100	100	40	38,5	+
9	30	2	2,5	3-й	120	165/90	180	80	38,5	++
				4-й	220	140/0	200	60	38,5	++
10	22	4	3,0	3-й	120	180/70	160	38	38,5	++
				5-й	190	170/0	13	40	37,5	++
				6-й	200	160/90	132	36	37,7	+++
11	25	2	2,0	3-й	120	200/0	160	60	38,5	++
12	26	2	2,0	5-й	220	180/60	140	72	38,5	++
				6-й	230	190/10	200	68	38,3	++
13	33	5	3,0	2-й	100	180/100	160	52	37,8	++
14	23	2	1,0	4-й	140	180/110	180	60	37,3	++
15	20	3	2,0	5-й	170	200/60	180	86	38,5	+++
16	25	3	2,0	1-й	100	150/80	188	68	38,0	++

Примечания. См. табл. 20

ЧД дых/мин	ТТ °C	МТ
9	10	11
56	38,5	++
66	38,4	++
58	38,9	++
40	36,3	++
40	37,6	++
38	38,0	++
40	38,0	++
52	37,0	++
44	37,3	+++
60	37,5	++
40	37,5	++
34	36,4	+++
40	38,5	+
80	38,5	++
60	38,5	++
38	38,5	++
40	37,5	+++
36	37,7	++
60	38,5	++
72	38,5	++
68	38,3	++
52	37,8	++
60	37,3	+++
86	38,5	++
68	38,0	++

Диаграмма 11

Процентное соотношение экстренно прекращенных сеансов ЦХЛБ у больных 1-й и 2-й групп по порядковому номеру сеанса



величин, повлек за собой и увеличение количества прекращенных курсов ЦХЛБ.

Сравнение доз атропина и развившихся гипердинамических реакций в обеих группах выявляет любопытную картину, которая прекрасно подтверждает наш тезис наличия индивидуальной реактивности, не зависящей от объема вводимого атропина и порядкового номера проводимого сеанса.

Риск необходимости экстренного прекращения сеанса из-за гиперреактивности потенциально присутствует на любом сеансе курсового лечения методом ЦХЛБ. Сказанное лишний раз подчеркивает крайнюю необходимость в отработке профилактических или лечебных мероприятий, способных устранить обозначенный риск и обеспечить полноценность проводимого лечения. Тем не менее мы объективно отметили, что при сравнении динамики показателей артериального давления прослеживается определенная тенденция нарастания частоты гипердинамических реакций по мере увеличения атропиновой нагрузки.

Средние показатели частоты возникающих гипердинамических реакций подтверждают сказанное. В среднем систолическое давление у больных

1-й группы повышалось до $153,1 \pm 2,1$ мм рт. ст., в то время как во 2-й группе больных СД равнялось $172,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. Как видно из таблицы 21, повышение систолического давления у двух больных 2-й группы достигло 200 мм рт. ст. при дозах атропина 170 и 120 мг. Диастолическое давление у больных 1-й группы в среднем составило $96,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. Во 2-й группе больных средняя величина ДД оказалась равной $75,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. Однако такое снижение средней величины диастолического давления недостоверно и обусловлено снижением его до нуля у трех больных, и у двух больных – до 10 и 50 мм рт. ст.

Одновременно с колебаниями артериального давления отмечено колебание показателей ЧСС. У больных 2-й группы ЧСС была выше, чем у больных 1-й группы на 14 уд/мин ($158,4 \pm 1,6$ и $144,4 \pm 1,2$ уд/мин соответственно).

Параллельно с показателями гемодинамики претерпевает изменение и ЧД. У больных 2-й группы число дыханий в минуту выше, чем у больных 1-й группы – $53,1 \pm 0,9$ и $42,5 \pm 0,6$ дых/мин соответственно. Средняя величина температуры тела больного при экстренном прекращении сеанса в обеих группах составила $37,9^\circ\text{C}$. Причем следует отметить, что значительное повышение частоты нарушения терморегуляции (42,4%) отмечено лишь на седьмых сеансах у больных 2-й группы.

При сравнении данных, отраженных в таблицах 20 и 21, кроме того видно, что у больных 1-й группы, экстренно выведенных из состояния холинолитической блокады, при меньших дозах атропина более резко выражен мышечный тонус. В этой группе в 12 случаях отмечен гипертонус сгибательных мышц, в 3 случаях наблюдался гипертонус разгибателей, и только в одном случае отмечено периодическое кратковременное напряжение скелетных мышц.

У больных 2-й группы мышечный гипертонус был менее выражен по сравнению с идентичным показателем у больных 1-й группы. Периодическое нерезко выраженное напряжение мышц наблюдалось в 17 случаях. В 7 случаях отмечен гипертонус сгибателей. У одного больного напряжения мышц не выявлено, хотя АД повысилось до 170/100 мм рт. ст., ЧД возросла до 40 дых/мин, а температура тела повысилась до $38,5^\circ\text{C}$. Можно предположить, что менее выраженный мышечный тонус у больных 2-й группы связан как с нарастанием седативного эффекта увеличенных доз атропина, так и в связи с плановой медикаментозной терапией, получаемой больными вне сеансов ЦХЛБ.

Сравнительные данные частоты проявления гиперреактивности функциональных систем в курсе ЦХЛБ. Для объективизации сравнения частоты развития гипердинамических реакций в группах мы ввели в анализ два индекса: **индекс экстренного прекращения сеансов в группе (lex)** и **индекс повторного экстренного прекращения сеанса (lr)**. Оба индекса являются относи-

тельными расчетными величинами и отработаны для удобства сравнения эффективности разработок МЦН по коррекции гипердинамической реактивности без прерывания сеанса.

Индекс экстренного прекращения сеанса (*I_{ex}*) рассчитывается как отношение числа экстренно прекращенных сеансов в курсе ЦХЛБ к суммарному числу проведенных сеансов ЦХЛБ с умножением полученного результата на 100.

$$I_{ex} = N_{ex} / N_{tot} \times 100; (\%),$$

где: *I_{ex}* — индекс экстренного прекращения сеансов в группе,
N_{ex} — общее число экстренно прекращенных сеансов,
N_{tot} — суммарное количество сеансов в данной группе.

Индекс повторного экстренного прекращения сеансов (*I_r*) рассчитывается отношением общего числа повторных экстренно прекращенных сеансов к суммарному количеству экстренно прекращенных сеансов в группе также с умножением полученного результата на 100.

$$I_r = N_r / N_{ex} \times 100; (\%),$$

где: *I_r* — индекс повторного экстренного прекращения сеансов,
N_r — количество повторно экстренно прекращенных сеансов,
N_{ex} — суммарное количество экстренно прекращенных сеансов.

Оба индекса дают объективное представление о динамике числа экстренно прекращенных сеансов. При отработке коррективных вариантов ЦХЛБ оба индекса были объективными показателями эффективности методик с позиций обеспечения полноценности сеансов ЦХЛБ.

По данным, приведенным в таблице 22, видно, что индекс экстренного прекращения сеансов в 1-й группе больных составляет 2,8%, во 2-й группе — 5,6%. Это означает, что необходимость экстренного прекращения сеансов у больных с более высокими дозами атропина в 2 раза выше. Но число больных во 2-й группе, у которых сеансы экстренно прекращены, незначительно превышает (на 1,7%) число подобных больных в 1-й группе. В приводимой ниже таблице 22 указаны сравнительные данные обеих групп больных по 10 позициям. Анализ представленных в таблице 22 показателей демонстрирует, что у 56,1% больных 1-й группы и у 23,75% больных 2-й группы гипердинамические реакции на введение атропина отсутствовали (позиция 5). Пограничные гипердинамические реакции были соответственно у 25,6% больных 1-й группы и у 56,25% больных 2-й группы (позиция 6). То есть 81,7% больных 1-й группы и 80,0% больных 2-й группы не нуждались в каком-либо медикаментозном вмешательстве во время сеанса ЦХЛБ. У 18,3% больных 1-й группы и у 20,0% больных 2-й группы потребовалось экстренное прекращение сеанса (позиция 7), и только у 1,2% больных в 1-й группе и у 6,2% больных 2-й был вообще прекращен курс ЦХЛБ.

Таблица 22

Сравнительные данные гиперреактивности больных 1-й и 2-й групп при курсовом лечении ЦХЛБ без коррекции показателей

№ п/п	Показатели	1-я группа	2-я группа
1	2	3	4
1	Всего больных в группе	82	80
2	Всего сеансов в группе	566	447
3	Доза атропина	40–95 мг	100–280 мг
4	Продолжительность курса ЦХЛБ	2–8 сеансов	3–7 сеансов
5	Число больных без гипердинамических реакций	46 (56,1 %)	19 (23,75 %)
6	Число больных с пограничными гипердинамическими реакциями	21 (25,6 %)	45 (56,25 %)
7	Число больных с экстренным прекращением сеанса	15 (18,3 %)	16 (20 %)
8	Относительное количество (в %) экстренно прекращенных сеансов по порядковому номеру	№ 1 – 1,6 % № 2 – 0,17 % № 4 – 0,00 % № 3 – 0,17 % № 5 – 0,17 % № 6 – 0,00 % № 7 – 0,7 %	№ 1 – 0,7 % № 2 – 0,9 % № 3 – 1,1 % № 4 – 1,1 % № 5 – 0,7 % № 6 – 0,7 % № 7 – 0,4 %
9	Индекс экстренного прекращения сеанса во всей группе больных	$16/566 \times 100 = 2,8 \%$	$25/447 \times 100 = 5,6 \%$
10	Индекс повторного экстренного прекращения сеанса	$1/566 \times 100 = 0,17 \%$	$9/447 \times 100 = 2,0 \%$

Позиция 10 показывает, что индекс повторного экстренного прекращения сеанса у больных 2-ой группы превышает идентичный показатель больных 1-ой группы (2,2% и 0,17% соответственно). Следует отметить, что индекс повторного экстренного прекращения сеансов возрос за счет увеличения количества повторных экстренно прекращенных сеансов у одного и того же больного в течение курса ЦХЛБ. Это говорит об индивидуальной реакции больных на препарат и подтверждает необходимость индивидуального подбора доз атропина при проведении холинолитической блокады. В связи со сказанным, количество сеансов ЦХЛБ на курс лечения у того или иного больного определялось в зависимости от реакции функциональных систем организма в ответ на введение выбранной дозы атропина, клинической картины редукции абстинентной симптоматики, общего состояния больного в постсеансном периоде и проводимой параллельно медикаментозной

терапии. Следует еще раз напомнить, что анализируемые данные получены без какой-либо коррекции состояния больного во время сеанса ЦХЛБ.

Представленные данные показывают, что у больных 2-й группы в течение курса ЦХЛБ чаще прекращались сеансы блокады, были выше индекс экстренного прекращения сеансов и индекс повторного экстренного прекращения. Однако количество больных с экстренным прекращением сеансов разнилось не резко, что указывает на то, что существует индивидуальная предрасположенность к гиперреактивности, когда большая доза атропина является резким иницирующим стресс-фактором, вызывающим гиперреактивные пережесты. Конечно, было бы интересно провести глубокий сравнительный анализ факторов, играющих суммарную роль (а в этом мы не сомневаемся) в подобной резкой гипердинамической лабильности. К сожалению, на данном этапе нам это недоступно. Хотя было бы просто и необременительно все объяснить индивидуальной непереносимостью атропина. К сожалению, дальнейшие наблюдения за больными и их полноценные сеансы с большей дозой атропина нацело отмечают эту удобную во всех отношениях гипотезу. Кроме того, мы видим, что во 2-й группе больных при большей дозе атропина (седьмые сеансы) экстренные прекращения сеансов ЦХЛБ осуществлялись в 3 раза реже.

Динамика центрального венозного давления. Исследование ответных реакций сердечно-сосудистой системы на введение высоких доз атропина было бы неполным, если бы совместно с реакциями артериальной гемодинамики не был отражен характер реагирования венозной системы в условиях ЦХЛБ. Одним из важных показателей реакции организма на стресс-воздействие является центральное венозное давление (ЦВД). В доступной нам литературе мы не нашли работ, освещающих динамику ЦВД при использовании в клинике высоких доз атропина. Изучение этого показателя представляет интерес с учетом прямого вклада сниженного ЦВД в риск утяжеления состояния больного, поскольку имеет непосредственное отношение к нарушению функции сердечно-сосудистой системы. Изменение тонуса артериальных и венозных сосудов под воздействием введенного атропина и активизация симпатической нервной системы ведут к изменению динамики кровообращения, депонированию части циркулирующей крови, уменьшению венозного возврата. Вместе взятое представляет весомый риск-фактор утяжеления состояния больного.

ЦВД, измеряемое в верхней полой вене через подключичный катетер, в норме составляет 0,2–1,2 кПа или 20–120 мм вод. ст. и является косвенным признаком несоответствия объема циркулирующей крови (ОЦК) емкости сосудистого русла. Снижение ЦВД всегда соответствует снижению сердечного выброса (А. П. Зильбер, 1984).

ЦВД	
1	
Ср. ЦВД1	
Сигма	
т	
Ср. СД1	
Сигма	
т	
Ср. ДД1	
Сигма	
т	
Ср. ЧСС1	
Сигма	
т	

Динамика ЦВ

Время от момента введения атропина: 1 — исх, 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх, 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх, 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх., 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх, 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх., 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Время от момента введения атропина: 1 — исх., 2 — через 5 мин, 3 — через 30 мин, 4 — через 120 мин, 5 — через 240 мин

Таблица 23

Изменение показателей ЦВД и артериальной гемодинамики
во время сеанса ЦХЛБ у больных 1-ой группы (n=30)

ЦВД	Измерение показателей от момента введения атропина				
	исходно	через 5 мин	через 30 мин	через 120 мин	через 240 мин
1	2	3	4	5	6
Ср. ЦВД1	30,83	-10,16	-16,80	-16,50	-4,83
Сигма	19,02	31,42	34,24	34,04	26,38
± m	0,8	1,05	1,14	1,13	0,88
Ср. СД1	119,6	129,33	136,66	131,50	128,83
Сигма	14,78	13,71	18,14	21,30	14,47
±m	0,49	0,46	0,60	0,71	0,48
Ср.ДД1	74,00	81,83	88,16	84,66	84,66
Сигма	11,86	11,58	12,88	12,58	12,04
± m	0,40	0,39	0,43	0,42	0,40
Ср.ЧСС1	75,00	92,36	106,53	106,53	105,260
сигма	7,20	9,46	15,60	19,36	15,06
± m	0,24	0,32	0,52	0,65	0,50

Диаграмма 12

Динамика ЦВД, СД, ДД, ЧСС во время сеанса ЦХЛБ у больных 1-й группы

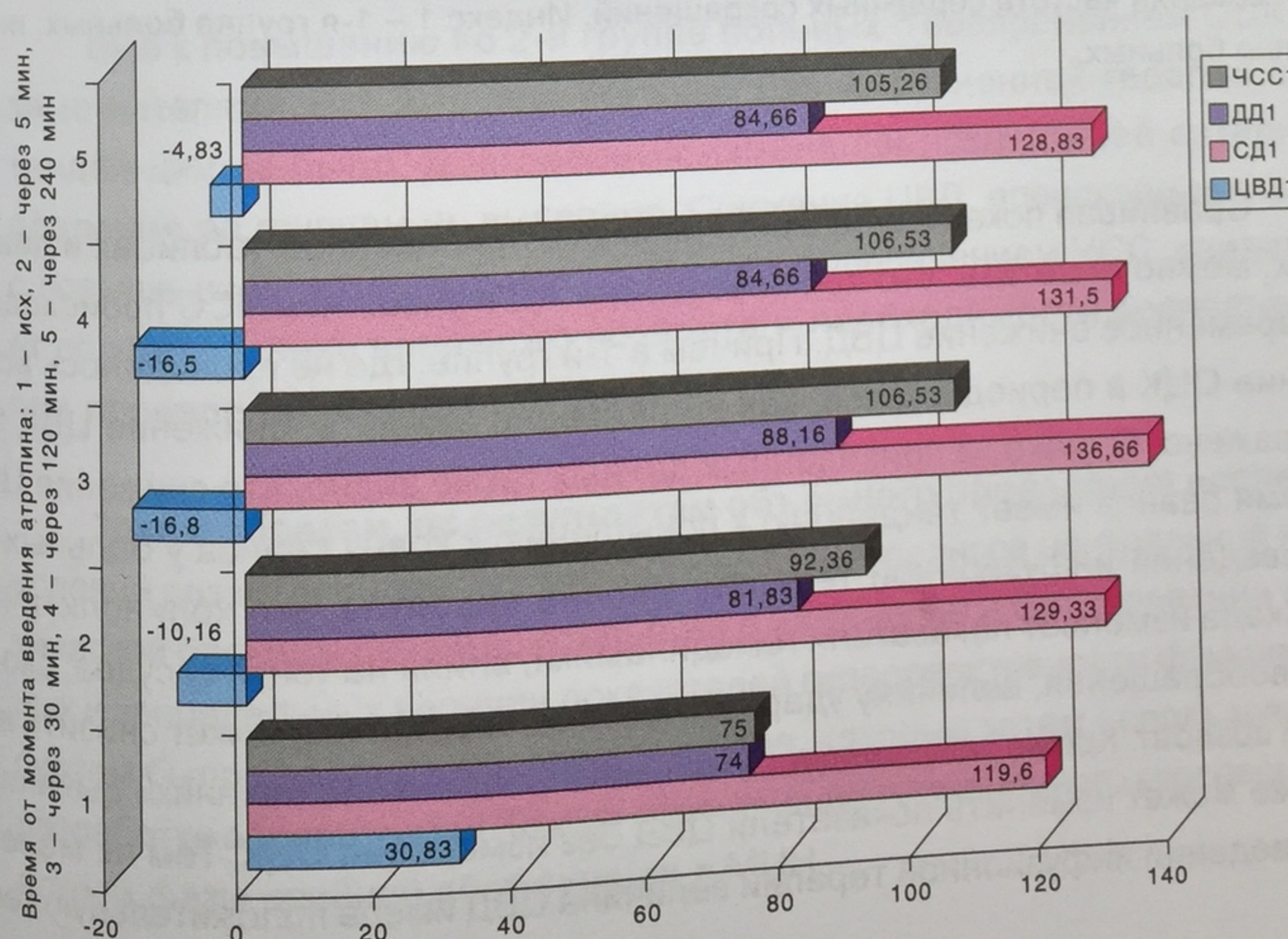


Таблица 24

Изменение показателей ЦВД и артериальной гемодинамики
во время сеанса ЦХЛБ у больных 2-й группы (n=57)

ЦВД	Измерение показателей от момента введения атропина				
	исходно	через 5 мин	через 30 мин	через 120 мин	через 240 мин
1	2	3	4	5	6
Ср.ЦВД2	40,33	0,83	-8,16	-8,16	0,5
Сигма	17,32	22,55	26,38	25,96	27,64
$\pm m$	0,58	0,75	0,88	0,87	0,92
Ср.СД2	109,33	119,66	129,83	132,0	129,66
Сигма	9,64	10,4	13,69	19,04	15,81
$\pm m$	0,32	0,35	0,46	0,63	0,53
Ср.ДД2	67,33	76,50	84,33	87,33	86,66
Сигма	8,83	8,18	12,23	13,21	10,51
$\pm m$	0,29	0,27	0,41	0,44	0,35
Ср.ЧСС2	77,06	93,53	109,93	108,13	107,80
сигма	6,32	9,03	10,95	14,47	12,86
$\pm m$	0,21	0,30	0,36	0,48	0,43

Примечание к таблицам 23, 24. Ср.ЦВД – среднее ЦВД; Ср.СД – среднее артериальное систолическое давление; Ср. ДД – среднее артериальное диастолическое давление; Ср.ЧСС – средняя частота сердечных сокращений. Индекс 1 – 1-я группа больных; индекс 2 – 2-я группа больных.

Сравнивая показатели гемодинамики в приведенных таблицах и диаграммах, можно отметить, что при повышении АД и учащении ЧСС происходит одновременное снижение ЦВД. Причем в 1-й группе, где не проводилось восполнение ОЦК в период сеанса, как и следовало ожидать, снижение ЦВД более выражено. Однако из приведенных данных также видно, что снижение ЦВД во время сеанса имеет тенденцию к повышению к концу сеанса у больных и без проведения инфузионной терапии. Вполне вероятно, что холинолитическая блокада изменяет показатели гемодинамики, влияя на тонус сосудов, скорость кровообращения, величину ударного объема сердца, что может снизить венозный возврат. Кроме того, следует учитывать и изменение механики дыхания, что также может изменить показатели ЦВД без изменения ОЦК. Тем не менее при проведении инфузионной терапии величина ЦВД имела положительную тенден-

Диаграмма 13

Динамика ЦВД, СД, ДД, ЧСС во время сеанса ЦХЛБ у больных 2-й группы




цию к повышению во 2-й группе больных с восполнением ОЦК плазмозаменителями. В 1-й группе больных без инфузионной терапии подобной тенденции не было. Достоверных изменений показателей артериального давления по группам не выявлено. Снижение ЦВД, происходящее синхронно с повышением артериального давления и увеличением ЧСС, свидетельствует об уменьшении венозного возврата и необходимости восполнения ОЦК при проведении сеанса ЦХЛБ.

Таким образом, по результатам объемного проведения исследований условий развития гиперреактивности во время сеансов центральной холинолитической блокады без вмешательства в их течение и без коррекции пограничных и запредельных величин показателей гиперреактивности функциональных систем было сделано несколько выводов, которые затем использовались при разработке вариантов ЦХЛБ для обеспечения полноценного курсового лечения острой фазы опиоидной абстиненции в МЦН.

- Доза наркотика и стаж наркотизации не являются определяющим фактором для выбора блокирующей дозы атропина при центральной холинолитической блокаде.
- Дозы атропина от 1,5 до 2,5 мг/кг являются средними оптимальными, обеспечивающими гиперреактивность организма на терапевтическом пограничном уровне.
- Гипердинамические проявления функциональных систем во время ЦХЛБ обусловлены индивидуальной реактивностью на введение атропина. Но общей тенденцией является повышенная реактивная чувствительность сердечно-сосудистой системы на увеличение дозы атропина.
- Нет четкой зависимости между индивидуальной дозой атропина в череде проводимых сеансов и развитием гиперреактивности функциональных систем при ЦХЛБ. Гипердинамические реакции могут появиться на любом сеансе ЦХЛБ вне зависимости от посеансного увеличения дозы атропина, но отмечено, что при низких дозах атропина существует большая вероятность гиперреактивности на 1-м сеансе.
- Плановая межсеансная фармакотерапия оказывает разнонаправленное действие на клиническое течение ЦХЛБ и гиперреактивность организма во время сеансов. На фоне межсеансной седативной терапии прослеживается со второго сеанса снижение гиперреактивных реакций при низких дозах атропина. При параллельной нейролептической терапии для достижения пограничного реактивного стресс-эффекта при ЦХЛБ необходимо адекватное увеличение дозы атропина.
- Центральная холинолитическая блокада на уровне атропинового сна редуцирует проявления запредельной гиперреактивности.
- Восполнение объема циркулирующей крови и повышение центрального венозного давления снижают риск развития патологических реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и запредельной гиперреактивности во время сеансов ЦХЛБ.
- При отсутствии противопоказаний к проведению ЦХЛБ, но наличии повторных экстренно прекращенных сеансов, больного следует перевести на альтернативное лечение.

Проведенные исследования относятся к начальной стадии использования в МЦН центральной холинолитической блокады в качестве базового метода для лечения острой фазы опийной абстиненции, становления терапевтической ремиссии и переориентации больного на здоровый образ жизни.

Скрупулезный анализ по многим аспектам технологии ЦХЛБ, частично представленный выше, привел к твердому убеждению в необходимости разработки поливариантных подходов к реализации ЦХЛБ для обеспечения профилактики развития запредельных гиперреактивных проявлений функциональных систем во время сеанса. Основные варианты ЦХЛБ на базе проведенных исследований были отработаны в МЦН еще несколько лет назад, продолжают использоваться сейчас. Информацию о них приводим в следующих главах.



Профилактика необходимости экстренного прекращения центральной холинолитической блокады

Говоря о профилактике экстренного прекращения ЦХЛБ в курсовом лечении острой фазы опийного абстинентного синдрома, мы подразумеваем несколько аспектов. В первую очередь речь идет об обеспечении полноценности курсового лечения ЦХЛБ. В предыдущей главе мы говорили о том, что полноценно проведенный сеанс является залогом достижения поставленных терапевтических целей в отношении стабилизации больного и прежде всего коррекции психопатологической симптоматики.

При рассмотрении препятствий к проведению полноценных сеансов клиницисты сталкиваются с необходимостью купирования запредельных значений реактивности функциональных систем, поскольку они представляют генерализованную опасность для организма. Подобные реакции, и это не подлежит сомнению, необходимо сразу купировать, что при экспозиции ЦХЛБ реализуется экстренным прекращением сеанса.

Другой аспект вырисовывается из терапевтической целесообразности достижения и сохранения гипердинамических реакций в рамках пограничных, предельно допустимых значений. Эта целесообразность обусловлена нашей концепцией намеренного формирования нейромедиаторного хаоса, о котором мы неоднократно говорили в предыдущих главах. Клинически нейромедиаторный хаос проявляется через гиперреактивность симпатической нервной системы в виде выраженной артериальной гипертензии, тахикардии, повышения температуры тела и т.д. (глава 8).

Третий аспект касается непосредственно тактики ведения сеансов, которая имеет четкую бифуркацию задач. Первая задача – сохранить терапевтически целенаправленную гиперреактивность функциональных систем. Вторая задача – не допустить трансформации показателей в запредельные значения, когда станет необходимым экстренное прекращение сеанса.

С этих позиций вырисовывается значимость отработки приемов коррекции потенциально опасных гипердинамических показателей функциональных систем путем сочетания атропина с препаратами, имеющими модулирующее влияние на симпатoadреналовую систему.

В нашей практике терапии острой фазы опийного абстинентного синдрома эти задачи реализованы через разработку и использование вариантов ЦХЛБ, материалы о которых представлены ниже.

Положительные эффекты сочетания натрия оксибутирата с атропином в курсе центральной холинолитической блокады. Возбуждение симпатической нервной системы приводит к истощению защитных сил организма. В этих условиях целесообразно на некоторое время привести компенсаторные системы организма в состояние арефлексии. Сохранившаяся энергия служит запасом для более быстрого восстановления полной гармонии организма (П. П. Денисенко, 1959). С этой точки зрения при развитии гипердинамических реакций полезен энергосберегающий эффект натрия оксибутирата (ГОМК) – препарата, не оказывающего токсического действия на организм, усиливающего и удлиняющего действие ингаляционных и неингаляционных анестетиков и анальгетиков, являющегося антигипоксантом, противосудорожным средством, уменьшающим расход белков вследствие активации липолиза (J. Laborit et al., 1960; Weber, 1961; Reynier et al, 1963).

ГОМК – натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (оксибутират натрия) синтезирована в 1960г. (J. Laborit, 1960). В бывшем СССР применялась с 1961 г., когда была синтезирована в Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР А. П. Сколдиновым и А. П. Арендаруком. По мнению J. Laborit (1964), ГОМК является одним из продуктов цикла Кребса, находится в мозговой ткани, участвует в липогенезе и ориентации глюкозо-6-фосфата к пути пентоз. Препарат не оказывает токсического воздействия на организм даже при длительном использовании в течение 1–2 мес. (в эксперименте на животных), что подтверждено использованием ГОМК в клинике (К. М. Федермессер, 1966; J. Laborit et al., 1960). Однако исследования последних лет показали, что натрия оксибутират не является предшественником гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), как это предполагал J. Laborit. Уровень ГАМК на высоте действия натрия оксибутирата не меняется, и биотрансформация препарата протекает без образования ГАМК. По-видимому, седативный эффект ГОМК зависит от накопления гамма-бутиролактата и поэтому отсрочен по времени на 10–15 мин после введения всей дозы ГОМК. Выключение сознания натрия оксибутиратом происходит за счет блока передачи в постсинаптических структурах среднего мозга – ядра ретикулярной формации и прямого торможения активности центров коры головного мозга (А. Л. Костюченко, П. К. Дьяченко, 1988).

Воздействуя на сердечно-сосудистую систему, ГОМК урежает число сердечных сокращений (М. И. Кузин и др., 1967; Blaise, 1963; J. Laborit et al., 1960–1964). Изменения АД закономерно: малые дозы не оказывают значимого влияния на величину АД. Дозы, вызывающие глубокий наркоз, приводят к умеренному снижению АД, не достигающему критического уровня. Это, видимо, зависит от глубины торможения ретикулярной формации, то есть от проведенной до приме-

ния ГОМК премедикации, включающей, например нейролептические средства (J. Laborit et al., 1960). Брадикардия, вызываемая ГОМК, не выражена при использовании препарата в условиях ЦХЛБ. Введение 1 мл 0,1 % раствора атропина устраняет развившуюся брадикардию в 91,1 % случаев (В. А. Беляков с соавт., 1978). Дыхание при введении ГОМК замедляется, одновременно увеличивается дыхательный объем. Только при глубоком наркозе или передозировке может развиваться дыхание типа Чейн-Стокса, что связано с угнетением дыхательного центра, а также с периферическим действием ГОМК на рецепторы растяжения легких. Чувствительность дыхательного центра к углекислому газу на фоне действия ГОМК не нарушается (J. Laborit et al., 1960), в отличие от других анестетиков. Поглощение кислорода тканями не уменьшается. Натрия оксибутират не оказывает побочного действия на паренхиматозные органы. Его длительное применение, несколько повышая содержание липидов в печени и крови, а также сахара, молочной и пировиноградной кислот, практически не влияет на белковый обмен (Herold et al., 1962), свертываемость крови не страдает.

Доказано, что в условиях гипоксии ГОМК увеличивает время переживаемости сердца вдвое, а мозга — на 40% (М. И. Кузин и др., 1968; Cach et al., 1961; Reynier, 1963). Кроме того, он обладает гипотермическим действием и повышает устойчивость организма к гипертермии. ГОМК вызывает улучшение микроциркуляции и увеличение кровотока в различных регионарных сосудах (Э. А. Бендилов, Т. С. Ганьшина, 1979), оказывает выраженное антигипоксическое действие (Р. У. Островская с соавт., 1969; В. В. Закусов с соавт., 1974; В. А. Цирлин, А. И. Герасименко, 1997). Натрия оксибутират влияет на центральную регуляцию кровообращения и изменяет характер прессорных и депрессорных вазомоторных рефлексов, в дозе 100 мг/кг увеличивает кровоснабжение мозга в среднем на $40 \pm 5,2\%$ (Э. А. Бендилов, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, 1979). Цереброваскулярный эффект препарата развивается сразу после введения и продолжается 20–40 мин. По данным Г. А. Шифрина с соавт. (1977), высшая концентрация ГОМК во всех исследованных органах (мозг, кровь, легкие, печень, почки и скелетные мышцы) была в пробах, взятых через 30 мин после внутривенного введения препарата. В дальнейшем концентрация резко снижалась к 60-й минуте и более плавно — к 120-й минуте. Препарат практически не определялся спустя 180 мин после введения. С этим связана и продолжительность наркозного сна, вызванного введением ГОМК: при дозе 4 г она составляет $89,6 \pm 2,3$ мин, при 6 г — $160 \pm 3,6$ мин, при 8 г — $222,9 \pm 7,1$ мин. Наиболее значительная концентрация ГОМК при внутривенном введении была в мозге. В легких и в крови она оказалась несколько ниже, а в почках и мышцах невысокой. Минимальная концентрация всегда регистрировалась в печени.

Действуя на уровне тормозной стрионигральной системы нейронов головного мозга, вызывая там накопление тормозного медиатора ГАМК, натрия оксibuтират тем самым ограничивает возбуждение при эмоционально-болевым стрессе (Ф. З. Меерсон с соавт., 1978) и купирует мышечный гипертонус.

В эксперименте на собаках (В. А. Беляков с соавт., 1978), а также при клиническом наблюдении было установлено, что ГОМК вызывает перераспределение электролитов калия и натрия между жидкостями организма: депонирование калия в жизненно важных органах (мозг, сердце, скелетные мышцы) с одновременной потерей клетками натрия и развитием внеклеточной гипернатриемии. Содержание калия в плазме крови снижалось на 16%, а в клетках увеличивалось на 16–28% по сравнению с нормой. Концентрация натрия в клетках уменьшалась на 18–23%. Явление трансминерализации сопровождалось сдвигами в катионных градиентах в сторону улучшения их биологической деятельности. Градиент K^+/Na^+ (и – интрацеллюлярный), ответственный за нормальную функцию клеток и мышечное сокращение, увеличивался до 2,5 – 2,6 (норма – 1,8), градиент K^+/K^+ (э – экстрацеллюлярный), являющийся показателем интенсивности клеточного обмена, уменьшался до 1:26,9 – 1:28,6 (норма 1:15,3 – 1:20,7). Известно, что чем меньше это соотношение и выше значение клеточного калия, тем интенсивнее биологическая деятельность клеток. Следовательно, ГОМК, депонируя калий в клетках жизненно важных органов взамен натрия, улучшает и стабилизирует их функцию. Таким образом, гипокалиемия, вызванная ГОМК, имеет доброкачественный характер и не требует специальной коррекции. Следует, однако, учитывать исходное состояние больного (имеющуюся исходную гипокалиемию). Развитие внеклеточной гипернатриемии и уменьшение натрия в клетках под влиянием ГОМК приводит к внеклеточной гипергидратации и клеточной дегидратации. После введения ГОМК содержание воды в плазме крови увеличивается на 27–30%, а в клетках уменьшается (в скелетных мышцах на 14–20%, в мозге, миокарде, печени – на 4–7%), то есть увеличивается плазменный объем крови.

Концентрация АКТГ и кортизола сыворотки крови при введении ГОМК возрастает соответственно на 80% и 79,5%, то есть активируется система коры надпочечников, что является одной из наших терапевтических задач. Ф.З. Меерсон с соавт. (1978) нашли, что ГОМК при эмоционально-болевым стрессе нормализует ресинтез гликогена, нарушенного в стрессовой ситуации, тем самым улучшая энергетические возможности организма.

Действуя на уровне головного мозга, ГОМК угнетает распад ГАМК и увеличивает степень ее биосинтеза из глюкозы при эмоционально-болевым стрессе. В совокупности это должно приводить к увеличению ГАМК и активации стри-

онигральной системы тормозных ГАМК-ергических нейронов. В результате избыточное возбуждение центров, контролирующих деятельность адренергической и симпатoadреналовой систем при стрессе, не реализуется, и вследствие этого не развиваются стрессовые изменения метаболизма печени (Р. У. Островская, 1975).

ГОМК обладает также анальгетическим действием (В. Г. Попов с соавт., 1968), препарат особенно активно блокирует проведение афферентных импульсов к коре головного мозга от висцеральных органов по системе нижнего сердечного, блуждающего и чревного нервов (В. В. Чурюканов, 1966), нарушает проведение импульсов в моно- и полисинаптических путях спинного мозга (А. Е. Успенский, 1964; В. М. Булаев, 1998; J. Drouet, J. Laborit, 1963 и др.), а также на уровне продолговатого мозга и варолиева моста (А. Е. Успенский, 1965). По данным Л. М. Барановой (1977), уже при начале действия препарата до появления сонливости, безразличия к окружающей обстановке угнетаются сухожильные рефлексy, снижается тонус мышц конечностей и передней брюшной стенки.

В психиатрической и неврологической практике ГОМК применяют при лечении больных с различными неврологическими и неврозоподобными расстройствами, обусловленными психогенными воздействиями, интоксикационными и травматическими поражениями ЦНС, протекающими с нарушениями сна, неврастеническими и негативными расстройствами. Препарат назначается внутрь в виде готового 5% сиропа или 5% раствора. Дневная доза составляет 0,75 г (1 ст.л. 5% раствора 2–3 раза в день), на ночь назначается 1,5–2,25 г (2–3 ст.л. 5% раствора). ГОМК можно назначать при повышении внутриглазного давления (глаукоме) по 0,75–1,5 г (1–2 ст.л. 5% раствора) 3–4 раза в день ежедневно в течение 30 дней. Целесообразно проведение повторных курсов.

В наркологической практике ГОМК используется для детоксикации (S. Shindler et al., 1996).

При внутривенном введении препарата со скоростью 2 мл 20% раствора в минуту возможны двигательное возбуждение, подергивание мимической мускулатуры и мышц конечностей. Если при замедлении скорости введения судороги не исчезают, их можно купировать добавлением седуксена. Двигательное возбуждение и мышечные фибрилляции можно купировать предварительным введением тиопентала натрия в дозе 2–3 мг/кг массы тела больного. При этом может быть снижение АД на $9,5 \pm 1,9$ мм рт. ст. (В. А. Беляков с соавт., 1978).

Чтобы исключить указанные побочные эффекты ГОМК, мы вводим этот препарат в сочетании с тиопенталом натрия в одном шприце, используя положи-

тельные свойства обоих препаратов. Сочетание 10 мл 2% раствора тиопентала и 10 мл 20% раствора ГОМК дает возможность быстро ввести больного в состояние лечебного наркоза. При выходе из наркоза может появиться двигательное или речевое возбуждение, которые купируются дополнительным введением препарата или проходят спонтанно до момента естественного пробуждения.

Противопоказанием к применению ГОМК являются заболевания, сопровождающиеся гипокалиемией, миастения, некорригируемая артериальная гипертензия.

Таким образом, характеристика, данная ГОМК по результатам клинических и экспериментальных наблюдений, а также собственный клинический опыт позволяют суммировать положительные свойства ГОМК. К ним относятся:

- стабилизация деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной систем, системы терморегуляции;
- улучшение микроциркуляции;
- сохранение стабильности свертывающей системы крови;
- увеличение кровообращения мозга и антигипоксическое действие препарата (повышенная выживаемость мозга и сердца при введении его до стрессовой реакции);
- отсутствие побочного действия на паренхиматозные органы;
- доброкачественный характер электролитных колебаний и увеличение плазменного объема;
- энергосберегающие свойства;
- возрастание концентрации АКТГ и кортизона;
- дозозависимая продолжительность наркозного сна;
- анальгетический эффект.

Учитывая перечисленные положительные свойства ГОМК, мы решили использовать этот препарат для купирования проявлений запредельной гиперреактивности, возникающей во время проведения сеансов ЦХЛБ атропином. Нижеприводимый анализ позволяет проиллюстрировать целесообразность включения ГОМК в терапевтический комплекс ЦХЛБ.

Необходимость использования ГОМК при ЦХЛБ в виде сочетания с атропином проанализирована по наблюдениям за 2 группами больных. Группы сформированы методом случайного подбора. Признаком сравнения подобранных групп служило разное использование ГОМК: а) при **уже развившихся** гипердинамических явлениях, б) **для профилактики** гиперреактивности. **1-я группа** состояла из 27 больных, у которых ГОМК использовалась во время сеанса ЦХЛБ для купирования **развившихся** гипердинамических реакций; **2-я группа** –

Динамика С
для корре

Показатели	исх
1	115,2
СД	75,2
ДД	92,0
ЧСС	20,1
ЧД	30
ТТ	н
МТ	н

13 больных, кото
ном, т.е. **для пр**

В 1-й групп

140 мин после в
доходило до 180

повышалась до

мышц. Доза атро

сти от выраженн

раствора ГОМК

шечных судорог,

венно вводили 1

пертонус, прибр

исходных АД, ЧС

Изменения показ

Из представ

проявления функ

после введения

оставались умер

лись 50–115 мин,

повышением АД,

ев пришлось пр

Таблица 25

Динамика СД, ДД, ЧСС, ЧД, ТТ и МТ при использовании ГОМК для коррекции запредельных гипердинамических реакций

Показатели	Динамика показателей			
	исходные	запредельные	через 10 мин после введения ГОМК	в конце сеанса
1	2	3	4	5
СД	115,2 мм рт. ст.	160,0 мм рт. ст.	109,7 мм рт. ст.	126,8 мм рт. ст.
ДД	75,2 мм рт.ст.	104,5 мм рт.ст.	63,5 мм рт. ст.	75,3 мм рт. ст.
ЧСС	92,0 уд/мин	170,8 уд/мин	112,6 уд/мин	128,2 уд/мин
ЧД	20,1 дых/мин	46,6 дых/мин	28,5 дых/мин	33,1 дых/мин
ТТ	36,4°C	38,0°C	37,5°C	37,2°C
МТ	норма	выше нормы	ниже нормы	норма

13 больных, которым ГОМК вводилась внутривенно **одновременно с атропином**, т.е. **для профилактики** гиперреактивности.

В 1-й группе больных гипердинамические реакции развивались через 10–140 мин после введения атропина. АД повышалось до 190/120 мм рт. ст., ЧСС доходило до 180–240 уд/мин., ЧД достигала 60–84 дых/мин, температура тела повышалась до 39,4° С. Развивался резко выраженный гипертонус скелетных мышц. Доза атропина, вводимая больным, составляла 80–220 мг. В зависимости от выраженности реакции больному внутривенно вводилось 20–40 мл 20% раствора ГОМК (70–100 мг/кг массы тела). Для профилактики возможных мышечных судорог, вызываемых натрия оксибутиратом, предварительно внутривенно вводили 10 мг (2 мл) седуксена. Через 5–10 мин исчезал мышечный гипертонус, приближались к исходному уровню или были несколько ниже исходных АД, ЧСС, ЧД. Температура тела также снижалась в первые 10–15 мин. Изменения показателей представлены в приводимой таблице 25.

Из представленной таблицы видно, что развившиеся гипердинамические проявления функциональных систем приблизились к исходным данным через 10 мин после введения ГОМК. СД, ДД стали несколько ниже исходных. ЧСС, ЧД, ТТ оставались умеренно повышенными. На таком уровне показатели удерживались 50–115 мин, после чего вновь начинали повышаться. В связи с повторным повышением АД, ЧСС, ЧД выше допустимого предела сеансы в 25,9% случаев пришлось прекратить преждевременно. Повторное введение ГОМК у остальных

ных больных стабилизировало показатели, и сеансы были полноценными. Это подтверждает дозозависимый эффект натрия оксибутирата.

Во 2-й группе больных доза атропина, назначаемая каждому больному в течение курса, была стабильной и составляла 80–90 мг (1,0–1,2 мг/кг). Учитывая недостаточную длительность действия выбранной дозы ГОМК у больных 1-й группы, она была увеличена у больных 2-й группы до 30–40 мл 20% раствора. Введение ГОМК осуществлялось перед введением атропина. Из 60 сеансов только один (индекс экстренного прекращения сеансов 1,6%) был прекращен преждевременно в связи с развитием опасного гиперреактивного состояния. На последующих сеансах состояние этого больного было стабильным. Гипердинамические реакции протекали в пределах допустимых величин.

Мышечная гипотония у больных 2-й группы на фоне действия ГОМК продолжалась 110–180 мин (время действия ГОМК), затем мышечный тонус возвращался к исходному.

Клиническая картина сеанса ГОМК-атропиновой терапии была стабильной и не требовала дополнительных вмешательств до установленного времени завершения сеанса. Как видно из приведенного выше анализа, использование натрия оксибутирата в качестве фонового препарата при экспозиции центральной холинолитической блокады позволяет стабилизировать функциональные системы организма. В организме ГОМК биотрансформируется до углекислого газа и воды, и его действие прекращается. После прекращения действия ГОМК вся клиника холинолитической блокады сохраняется, и при отсутствии предельных значений показателей гемодинамики и дыхания ЦХЛБ может быть продолжена до назначенного времени ее планового завершения.

У больных с предельными значениями функциональных показателей во время сеанса ЦХЛБ только атропином (моноблокада) на следующий день после сеанса отмечались астения, гиподинамия. При сочетанном применении ГОМК и атропина такие явления не наблюдались. Это может быть связано с энергосберегающим действием натрия оксибутирата. Сочетание атропина с ГОМК в курсовом лечении ЦХЛБ позволяет ощутимо снизить дозу атропина. При этом полностью сохраняется один из заданных терапевтических эффектов атропина – купирование компульсивно-обсессивной симптоматики в остром периоде абстинентного синдрома.

Вариант ГОМК-атропиновой ЦХЛБ был отработан и внедрен в клиническую практику МЦН в 1998 году. По ретроспективным данным, в 1997–1998 гг. он был использован в острой фазе абстиненции у 295 больных на 1626 сеансах сочетанной ЦХЛБ, что составило 16,7% от общего числа сеансов ЦХЛБ (9748) на этот период. У 41 больного (13,9%) сеансы протекали без гипердинамичес-

ких реакций, у 228 (78,0%) отмечены пограничные гипердинамические реакции без экстренного прекращения сеансов. У 26 (8,1%) больных сеансы были экстренно прекращены. Наибольшее число экстренно прекращенных сеансов относится к периоду детальной отработки метода. Индекс экстренного прекращения сеансов составил 1,6%, что значительно ниже идентичного показателя сеансов ЦХЛБ только атропином. Повторного прекращения сеансов не было.

Таким образом, сочетание атропина с натрия оксибутиратом при ЦХЛБ позволяет снизить риск развития запредельных гипердинамических реакций. Указанное сочетание препаратов дает возможность проведения полноценной холинолитической блокады у 91,2% больных без выраженной астении в межсеансном периоде, что обеспечивает адекватность больного для психотерапевтической работы с ним.

Положительный эффект указанного способа ЦХЛБ доказан в процессе его апробации и использования по показаниям до настоящего времени в лечении больных в нашей клинике.

Клинический пример

Больной Н.П., 1977 г. рождения, поступил в клинику из Франкфурта-на-Майне 16.01.1999 г. Масса тела 67 кг, рост 171 см. Осмотрен при поступлении врачебной комиссией в составе нарколога, терапевта, невропатолога, психиатра-нарколога, окулиста, анестезиолога-реаниматолога. Противопоказания к госпитализации исключены. На момент осмотра больной жалуется на озноб, потливость, общую слабость. Из анамнеза стало известно, что общий стаж употребления наркотиков (героин) 4 года. Систематический прием наркотика начался после 3 месяцев эпизодического приема. Путь приема внутривенный. Суточная доза достигает 2 г. Спонтанные ремиссии кратковременные. Самостоятельные попытки прекратить прием наркотика оказались безрезультатными. В начале наркотизации отмечались пробы других наркотиков – гашиш, кокаин, экстази.

Диагноз при поступлении. Героиновая наркомания 2-й ст. Острая фаза абстинентного синдрома. Хронический токсический гепатит. Токсическая энцефалопатия.

Противопоказаний к проведению атропинотерапии не выявлено. Назначена плановая терапия. Объяснены правила подготовки к сеансу ЦХЛБ. Проба на атропин отрицательная.

17.01.1999 г. больной осмотрен в палате интенсивной терапии. Исходное АД – 110/70 мм рт.ст., ЧСС – 88 уд/мин, ЧД – 18 дых/мин, ТТ – 36,5° С. В 8 ч 45 мин внутривенно введено 90 мг атропина (1% раствор 9 мл). Через 3 мин отмечено отсутствие реакции на звуковые раздражители. Нозопальпебральный рефлекс

положительный. Корнеальный рефлекс сохранен. Появился симптом Бабинского. При мониторинге за больным отмечено повышение АД до 150/90 мм рт. ст., ЧСС – до 108 уд/мин, ЧД – до 48 дых/мин через 30 мин после введения атропина. Выражен резкий гипертонус сгибателей. В связи с нарастанием симпатической симптоматики внутривенно введено 30 мл 20% раствора натрия оксибутирата. Через 5 мин симптомы гиперреактивности купировались: АД снизилось до 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 92 уд/мин, ЧД достигла исходной величины через 20 мин. Выраженный гипертонус мышц также купирован. Через 4 часа от начала сеанса при стабильной гемодинамике и нормальной температуре тела больной выведен из состояния атропинового воздействия однократным введением 20 мг эзерина внутривенно. Сознание, двигательная активность больного полностью восстановились через 10 мин. Больной самостоятельно перешел в свою палату под наблюдение лечащего врача и дежурного анестезиолога-реаниматолога. Через 1,5 ч у больного появились признаки отставленного эффекта атропина: умеренные признаки бредовой и аффективной симптоматики, вербальные и зрительные переживания, связанные с наркотизацией, без склонности к развернутому психомоторному возбуждению и агрессии. Вербальный контакт затруднен. На вопросы отвечает, но забывчив, мысли путаются. Повторным введением эзерина эти проявления купированы. Продолжена плановая терапия. Последующие сеансы атропинотерапии проводились с незначительной коррекцией дозы атропина (до 110 мг). Сеанс начинался внутривенным введением ГОМК (100 мг/кг). Введение атропина осуществлялось сразу после введения ГОМК. Клинические показатели во время последующих сеансов стабильны, мало отличаются от исходных. Больному проведено 4 сеанса ЦХЛБ. При окончании курса ЦХЛБ психоневрологический статус больного нормализовался, и больной переведен на лечебные мероприятия, проводимые в нашей клинике при первичной адаптации.

Положительные эффекты клофелина во время сеанса ЦХЛБ. Нормализующее влияние клофелина на функцию кровообращения, анагетический и седативный эффекты, практически полное отсутствие влияния на систему дыхания, понижение внутриглазного давления явились теми положительными моментами, которые побудили нас применить этот препарат для купирования гипердинамических реакций, встречающихся при ЦХЛБ.

Начальный опыт применения клофелина показал, что для достижения необходимого гипотензивного эффекта на фоне развившейся гипердинамической реакции во время сеанса ЦХЛБ следует определить индивидуальную дозу препарата. У больных опийной наркоманией обнаружена выраженная то-

лерантность к клофелину, аналогичная по отношению к другим препаратам (аналгетикам, седативным, снотворным). Имея опыт применения клофелина в анестезиологической практике при проведении анестезиологических пособий во время оперативных вмешательств у интактных к наркотикам больных, мы знаем, что доза клофелина в премедикации или для стабилизации гемодинамики во время проведения общего обезболивания составляет 0,5–1,0 мл 0,01% раствора при внутривенном введении. Начав знакомство с влиянием клофелина на клинические показатели функциональных систем во время сеансов ЦХЛБ, когда необходимо было провести коррекцию гемодинамических показателей при гипердинамических реакциях, мы отметили, что дозы, используемые у интактных больных, являются недостаточными для больных опийной наркоманией. Гемодинамика при этом не претерпевает никаких изменений, общее состояние больного остается прежним. Проводимые наблюдения показали, что для достижения корригирующего эффекта доза клофелина должна быть значительно выше указанной.

Клинический пример №1. Больной О-в, 18 лет, история болезни № 1145, стаж потребления опия-сырца 3 года, суточная доза препарата до 3,5 г.

Диагноз. Опийная наркомания 2-й ст. Острая фаза абстинентного синдрома. Хронический токсический гепатит. Токсическая энцефалопатия.

Сеансы ЦХЛБ № 1, 3, 4 (доза атропина 90, 150, 170 мг соответственно) потребовали их экстренного прекращения через 2,5 часа после начала в связи с развитием гипердинамических реакций: повышение АД до 180/110 мм рт. ст., увеличение ЧСС до 142 уд/мин, учащение ЧД до 48 дых/мин. Сеанс № 5 проведен с профилактическим применением натрия оксибутирата в дозе 30 мл 20% раствора одновременно с атропином. При этом отмечена стабильность показателей СД, ДД, ЧСС, ЧД, МТ, ТТ. Сеанс №6 начат с внутривенного введения 10 мл 0,01% раствора клофелина до введения атропина. Исходные показатели: АД – 125/75 мм рт. ст., ЧСС – 108 уд/мин, ЧД – 20 дых/мин. Через 3 мин после введения клофелина АД снизилось до 100/60 мм рт. ст., ЧСС – до 92 уд/мин, ЧД составила 22 дых/мин. Больной заторможен. На вопросы отвечает с запозданием. Введено 170 мг атропина. Через 3 мин после введения атропина ЦХЛБ достигла уровня атропинового сна, но увеличилась ЧСС до 128 уд/мин, ЧД участилась до 32 дых/мин, появилось двигательное возбуждение. Дополнительное введение 2 мл 0,01% раствора клофелина стабилизировало состояние больного. Гемодинамика стабильная. Двигательная активность отсутствует. На протяжении всего сеанса АД – 105/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд/мин, ЧД – 20 дых/мин, ТТ – 36,4°C. Медикаментозный сон длился в течение 2-х часов. В 11 ч 10 мин

вновь появилось двигательное беспокойство, которое купировано дополнительным введением еще 2 мл 0,01% раствора клофелина. В 13 часов ЦХЛБ прекращена внутривенным введением 4 мл 0,5% раствора эзерина (20 мг). Сеанс прошел без осложнений. Гемодинамика, температура тела стабильные в течение всего сеанса ЦХЛБ.

Приведенный пример ясно показывает свойство клофелина стабилизировать гемодинамику на фоне атропина, усиливать седативный эффект последнего.

Клинический пример №2. Пример демонстрирует вероятность развития гипотонической реакции при сочетанном применении клофелина и эзерина.

Больной Б-в, 27 лет. История болезни № 1102. Стаж наркотизации 4 года. Суточная доза препарата до 3 г.

Диагноз. Опиная наркомания 2-й ст. Острая фаза абстинентного синдрома. Хронический токсический гепатит. Хронический бронхит.

Во время первого сеанса ЦХЛБ (доза атропина 90 мг) для стабилизации гемодинамических показателей во время сеанса ЦХЛБ больному одновременно с атропином введено 4 мл 0,01% раствора клофелина. АД колебалось в течение сеанса в пределах 110/70–135/80 мм рт. ст. ЧСС – 72–80 уд/мин, ЧД – 18–22 дых/мин. Мышечный тонус – в пределах нормы. Температура тела – 36,6–36,9° С. По окончании сеанса больному введено 20 мг эзерина. Сознание и двигательная активность восстановлены. В положении сидя больной пожаловался на головокружение. При измерении АД отмечено его снижение до 70/40 мм рт.ст., ЧСС – 88 уд/мин. Проведена инфузия 1200 мл плазмозамещающих растворов. Гемодинамика стабилизирована. АД поднялось до 115/65 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд/мин. Больной переведен в отделение клинической наркологии под дальнейшее наблюдение.

Учитывая возможность появления подобных реакций при ЦХЛБ на фоне параллельного действия клофелина, мы проводили сеансы ЦХЛБ с обязательной инфузионной терапией плазмозамещающими растворами в пределах 1200 – 1600 мл.

В таблице 26 отражены частота гипер- и гиподинамических показателей гемодинамики, ЧД, ТТ и МТ при применении клофелина на фоне ЦХЛБ. Представленные в таблице показатели получены при анализе данных, зафиксированных в индивидуальных картах ЦХЛБ 242 больных (1334 сеанса ЦХЛБ), которым клофелин был включен и в плановую межсеансную терапию. 40,2% сеансов прошли при показателях гемодинамики и дыхания, не отличающихся от исходных.

Анализ показал, что СД во время сеансов ЦХЛБ в сочетании с клофели-

Частота ги
(в

Показа- тели	1 се
-----------------	---------

Выше исходных

СД	28
ДД	28
ЧСС	
ЧД	
МТ	
ТТ	

Ниже исходных

СД	42
ДД	42
ЧСС	14
ЧД	14
ТТ	

Примечание.
80 уд/мин; ЧД –

ном был
На 41,4%
ДД умер
зилось в
циональ
чаев (ча
сеансов
тилось в
фелином
далось
Экстрен

Таблица 26

частота гипер- и гиподинамических реакций СД, ДД, ЧСС, ЧД, МТ, ТТ
(в% случаев) при сочетании клофелина с атропином
во время сеансов ЦХЛБ

Показа- тели	Средняя частота реакций во время сеанса по порядку их проведения						Средняя частота реакций за курс
	1-й сеанс	2-й сеанс	3-й сеанс	4-й сеанс	5-й сеанс	6-й сеанс	
Выше исходных							
СД	28,5%	35,3%	12,5%	26,7%	6,25%	6,25%	18,4%
ДД	28,5%	35,3%	6,25%	26,7%	6,25%	—	16,1%
ЧСС	—	17,6%	12,5%	26,7%	25,0%	6,25%	16,1%
ЧД	—	5,9%	12,5%	6,7%	12,5%	6,25%	8,0%
МТ	—	17,6%	12,5%	20,0%	12,5%	—	11,5%
ТТ	—	—	—	—	6,25%	—	0,5%
Ниже исходных*							
СД	42,8%	29,4%	31,25%	33,3%	50,0%	62,5%	41,4%
ДД	42,8%	23,5%	31,25%	26,7%	—	50,0%	33,3%
ЧСС	14,3%	—	—	6,7%	6,25%	18,75%	6,9%
ЧД	14,3%	—	—	—	—	—	1,1%
ТТ	—	—	—	—	6,25%	—	0,5%
Всего больных							242
Всего сеансов							1334

Примечание. *СД — не ниже 90 мм рт. ст.; ДД — не ниже 60 мм рт. ст.; ЧСС — не реже 50 уд/мин; ЧД — не реже 16 дых/мин; ТТ — не ниже 35,5°C.

ном было повышено в пределах допустимых норм в среднем на 18,4% сеансов. На 41,4% сеансов СД умеренно снижалось, не достигая критических величин. ДД умеренно повысилось по сравнению с исходным на 16,1% сеансов и понижилось в 33,3% случаев. То есть 50,6% сеансов прошли при стабильных функциональных показателях ДД. ЧСС оставалась близкой к исходной в 77,0% случаев (частота повышения составила 16,1%, снижение ЧСС произошло на 6,9% сеансов). ЧД практически была стабильной. Повышение ТТ выше 38°C встречалось в 0,5% случаев. Следует отметить, что при сочетании атропина с клофелином на 0,5% сеансов произошло снижение ТТ до 35,6°C, чего не наблюдалось при моноблокаде атропином или при сочетании атропина с ГОМК. Экстренных прекращений сеансов не потребовалось.

Применяя клофелин в своей практике, мы пришли к следующим выводам:

- дозы клофелина до 4 мл 0,01% раствора при развившейся гипердинамической реакции организма на введение атропина вызывают кратковременный и незначительный гипотензивный и седативный эффект;
- стабилизация функциональных систем с седативной реакцией организма во время сеанса ЦХЛБ наступает при дозе клофелина 10 мл 0,01% раствора и более в начале сеанса и сохраняется на всем его протяжении;
- при сохранении резко выраженного мышечного гипертонуса дозу клофелина можно увеличить дробным введением до получения достаточной миорелаксации;
- при поступлении больного в палату интенсивной терапии с АД 90/60 мм рт. ст. необходим контроль за ЦВД и его коррекция внутривенным введением полиионных растворов. Без выполнения этого правила при прекращении сеанса ЦХЛБ парентеральным введением эзерина на фоне клофелина может развиться артериальная гипотония.

Исходя из нашего опыта применения клофелина в лечении больных опишной наркоманией, считаем, что комбинированная клофелин-атропиновая терапия острых проявлений абстинентного синдрома может быть целесообразной и эффективной **с жестким соблюдением нижеперечисленных показаний:**

- 1) при необходимости коррекции запредельных гипердинамических реакций на сеансах ЦХЛБ;
- 2) при сопутствующей гипертонической болезни 1–2 ст.;
- 3) при повышенном внутриглазном давлении.

Положительные эффекты обзидана при проведении сеанса ЦХЛБ. Следующим препаратом, который может быть использован для купирования гипердинамических реакций во время сеанса ЦХЛБ, является **обзидан** (пропранолол, индерал). Он способен оказывать антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие, уменьшать автоматизм синусового узла, урежать ЧСС, замедлять атриовентрикулярную проводимость, снижать потребность миокарда в кислороде. Все эти свойства должны положительно сказаться на купировании развивающихся гипердинамических реакций при ЦХЛБ.

Обзидан вводился внутривенно медленно через 5–10 мин после введения атропина в дозе от 5 до 15 мг. Эффективность обзидана при коррекции гиперреактивных эффектов действия атропина во время проведения сеансов ЦХЛБ

проверена у 210 больных на 1160 сеансах. В самом начале отработки методики десять сеансов (0,86%) были экстренно прекращены в связи с развившимися гипердинамическими реакциями сердечно-сосудистой, дыхательной систем и выраженным мышечным гипертонусом, подъемом температуры тела до $38,4^{\circ}\text{C}$, учащением ЧСС до 152 уд/мин. Отсутствие эффекта купирования нежелательной гиперреактивности было связано, по-видимому, с недостаточной дозой обзидана – 5 мг. В последующем доза препарата была увеличена до 10 мг. В целом по группе частота повышения СД отмечалась на 6,9% сеансов, ДД – на 18,1%. В 6,9% случаев ДД снизилось до 60 мм рт. ст. С учащением ЧСС протекало 68,1% сеансов, с учащением ЧД – 88,8%. Ниже, чем в других группах больных, была частота развития мышечного гипертонуса. Она составила 6,0%. Реже встречалось повышение температуры тела (6,9% случаев) выше допустимых пределов нормы. На приводимой ниже таблице 27 представлена частота гипердинамических реакций при их коррекции обзиданом во время сеанса ЦХЛБ.

Таблица 27

Динамика средних показателей частоты (в %) пограничных гиперреактивных проявлений при сочетании ЦХЛБ с обзиданом во время сеансов

Показатели	Номер сеанса						Средняя частота гипердинамических реакций
	1-й сеанс	2-й сеанс	3-й сеанс	4-й сеанс	5-й сеанс	6-й сеанс	
1	2	3	4	5	6	7	8
СД (пов.)	9,1%	9,1%	9,1%	5,3%	–	8,3%	6,9%
ДД (пов.)	22,7%	4,4%	9,1%	10,5%	–	16,7%	18,1%
ДД (пон.)	–	4,5%	18,1%	–	5,3%	16,7%	6,9%
ЧСС	86,3%	59,0%	72,7%	68,4%	57,9%	58,3%	68,1%
ЧД	86,3%	90,9%	95,4%	84,2%	89,5%	83,3%	88,8%
МТ	9,1%	–	9,1%	5,3%	10,5%	–	6,0%
ТТ	4,5%	4,5%	4,5%	5,3%	15,8%	8,3%	6,9%
Всего сеансов	220	220	220	193	186	121	1160

Сокращения в скобках. (пов) – повышение, (пон) – понижение величины показателя от принятых нормальных величин.

Сравнительные показатели эффективности сочетания атропина с клофелином, ГОМК и обзиданом во время сеанса ЦХЛБ. Сводная таблица 28 позволяет сравнить эффективность сочетания атропина с клофелином, ГОМК или обзиданом для профилактики запредельных гипердинамических реакций во время сеанса ЦХЛБ, не прерывая его. В таблице 28 приведены средние показатели в процентах частоты развития пограничной гиперреактивности организма по данным систолического, диастолического давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, мышечному тону и температуре тела при разных условиях течения холинолитической блокады. Под условиями подразумевается исполь-

Таблица 28

Сводная таблица средних показателей частоты (в %) гиперреактивных эффектов ЦХЛБ без их коррекции и с коррекцией во время сеанса

Показатели	Средняя частота гипер- или гиподинамических реакций за время курса ЦХЛБ				
	без коррекции		с коррекцией		
	при дозе атропина		при дозе атропина 90-160 мг		
	40-90 мг	100-280 мг	клофелином	ГОМК	обзиданом
1	2	3	4	5	6
СД (пов.)	13,6 %	34,2 %	18,4 %	23,0 %	6,9 %
СД (пон.)	—	—	41,4 %	—	—
ДД (пов.)	8,83 %	50,80 %	16,10 %	31,70 %	18,10 %
ДД (пон.)	—	2,20 %	33,3 %	—	6,90 %
ЧСС (пов.)	21,02 %	87,90 %	16,10 %	65,00 %	68,10 %
ЧСС (пон.)	—	—	6,90 %	—	—
ЧД (пов.)	69,25 %	89,30 %	8,00 %	78,30 %	88,80 %
ЧД (пон.)	—	—	1,10 %	—	—
МТ (пов.)	22,79 %	58,20 %	11,50 %	6,60 %	6,00 %
ТТ (пов.)	7,59 %	8,10 %	11,10 %	—	6,90 %
ТТ (пон.)	—	—	0,50 %	—	—
Всего больных	82	80	242	295	220
Всего сеансов	566	447	1334	1626	1160
Экстренное прекращение сеансов	2,8 %	6,3 %	0,0 %	1,60 %	0,86 %

Сокращения в скобках. См. табл.27

зование «моноблокады», то есть только атропина без коррекции гиперреактивности, или использование сочетания атропина с одним из названных препаратов в качестве фармакологического компонента, корригирующего гипердинамические реакции. Дозы атропина при моноблокаде без коррекции составили 40–95 мг и 100–280 мг. При сочетанном варианте эффект ЦХЛБ достигался при дозе атропина 90–160 мг.

Показатель таблицы 28 «экстренное прекращение сеансов» демонстративен в отношении преимущества клофелина для обеспечения полноценности сеансов ЦХЛБ. При его сочетании с атропином не был экстренно прекращен ни один сеанс ЦХЛБ.

При применении обзидана экстренное прекращение сеансов ЦХЛБ было в 0,86% случаев, при применении ГОМК – в 1,6%. Эти показатели значительно ниже тех, которые отражают экстренное прекращение сеансов при использовании только атропина.

В то же время из таблицы видно, что использование клофелина для коррекции гипердинамических показателей привело к снижению СД в 41,4% случаев, ДД – в 33,3% случаев. Из используемых корригирующих препаратов только клофелин снизил ЧСС в 6,9%, а ЧД – в 1,1% случаев. Если учесть, что при использовании клофелина имеется опасность резкого снижения гемодинамических показателей при его сочетании с эзерином, вводимым больным при завершении сеанса холинолитической блокады, то становится ясным, что его использование должно быть осторожным и ограничено четкими показаниями к применению.

Более адекватным для целей коррекции является обзидан. Его применение на фоне ЦХЛБ не дает таких резких колебаний гемодинамики, как применение клофелина.

Положительные эффекты ГОМК рассмотрены выше. Приведенные в таблице данные еще раз говорят о том, что коррекция изучаемых показателей натрия оксибутиратом позволяет уменьшить число экстренно прекращаемых сеансов ЦХЛБ в 4 раза по сравнению с количеством прекращенных сеансов в группе больных с дозой атропина 100–280 мг.

Отмеченное положительное корригирующее влияние натрия оксибутирата, клофелина, обзидана на гипердинамические реакции во время сеансов ЦХЛБ может быть использовано при их комбинированном применении. При этом синергический эффект действия препаратов проявляется при меньших дозах каждого из них. Это предположение подтверждено на 1880 сеансах у 361 больного. Комбинированное применение препаратов снижает среднюю частоту повышения СД до 8,09% случаев, ДД – до 12,66% случаев. Значительно реже проявляется

повышение ЧСС (в 49,2%) и ЧД (в 57,8%) по сравнению с моноатропиновыми сеансами ЦХЛБ. Количество сеансов с температурой тела 38° С и выше составляет 3,8% случаев.

Таким образом, тщательное мониторирование функциональных показателей во время проведения сеанса ЦХЛБ, профилактика возможных запредельных гипердинамических реакций организма больного препаратами, не прерывающими течение холинолитической блокады и устраняющими ее нежелательные проявления, дают возможность отработать индивидуальную дозу атропина и провести полноценный терапевтический курс ЦХЛБ у больных в острой фазе опийной абстиненции. Сложность проводимой методики не должна быть препятствием к получению конечного положительного результата.

Обобщающий обзор вариантов ЦХЛБ, разработанных в МЦН, при лечении острой фазы абстиненции. В процессе многолетнего использования ЦХЛБ накопился определенный объем проблем, с которым сталкиваются клиницисты при реализации метода ЦХЛБ. Есть контингент больных, у которых ЦХЛБ, осуществляемая одним атропином, не имея прямых противопоказаний, может тем не менее усугубить некоторые соматические проявления. Клинический опыт позволил нам создать определенное депо вариантов ЦХЛБ на основании сочетания базового препарата (атропина) с другими препаратами или методиками, индивидуальное назначение которых позволяет не только предотвратить запредельные гипердинамические реакции, но и устранить риск развития соматических осложнений: исключить повышение внутриглазного давления, не вызвать углубления энцефалопатических проявлений, предупредить постсеансную тяжелую астенизацию и др.

При некоторых вариантах ЦХЛБ сочетанность атропина с другими препаратами позволяет усилить планируемый положительный эффект, например гепатопротекторный – при выраженных нарушениях дезинтоксикационной функции печени, или аналгетический – при повышенном фоне ноцицепции, стабилизируя гемодинамические показатели, или антипсихотический – при повышенном компульсивном влечении больного.

Немаловажной для практики проведения ЦХЛБ является возможность проведения одновременного сеанса для группы больных. Это снижает трудозатраты персонала и дает возможность сконцентрировать максимум следящей аппаратуры в одном помещении. Сразу следует оговориться, что групповое проведение сеанса базируется на строго индивидуальном подходе как в отношении доз, так и в отношении мониторинга функциональных показателей больного во время сеанса.

Необходимость индивидуального подхода к лечению больных обусловлена, кроме того, многими аспектами. Доза применяемого наркотика, стаж наркотизации, сроки начала наркотизации, выраженность абстинентной симптоматики, наличие и выраженность сопутствующей патологии, имеющиеся осложнения в результате длительной наркотизации, клиническое течение предыдущего сеанса ЦХЛБ, срок прекращения наркотизации перед поступлением в стационар – все эти аспекты оцениваются при назначении курса ЦХЛБ. Решение вопроса о *варианте* центральной холинолитической блокады, *сочетание атропина* с другими препаратами, а значит, и *доза препарата* зависят от анализа данных, перечисленных выше. Невозможно однотипно подойти к лечению пациентов молодого возраста, имеющих стаж наркотизации полгода-год, или больных наркоманией зрелого возраста со стажем наркотизации 10–15 лет и имеющих «букет» сопутствующих заболеваний. Разный характер сочетанной медикации будет у больного, перенесшего спонтанную ремиссию и поступившего в стационар для купирования психической зависимости, и у больного, поступившего на лечение под действием наркотика.

Эмпирически, с учетом сказанного, в процессе многолетнего использования ЦХЛБ были выработаны варианты ЦХЛБ, отработаны показания к проведению того или иного варианта, оценены его положительные и отрицательные стороны. Использование вариантов ЦХЛБ позволяет индивидуализировать патогенетическое лечение с учетом сопутствующей соматической патологии. Нижеприводимый материал является кратким обобщением отработанных и используемых в практике МЦН вариантов ЦХЛБ.

Варианты центральной холинолитической блокады

1. ЦХЛБ атропином (1-й вариант). Доза атропина 0,5 – 1,0 мг/кг массы тела больного.

Показан больным с малым стажем наркомании.

Положительные стороны. 1. Малая токсичность. 2. Низкий процент гипердинамических реакций функциональных систем. 3. Умеренный постсеансный энергодефицит.

Отрицательные стороны. 1. Беспокойное поведение больного во время сеанса ЦХЛБ, требующее постоянного присутствия возле него медперсонала. 2. Слабо выражен аналгетический эффект. 3. Глубина блокады может оказаться недостаточной. 4. Отсутствует возможность проведения группового сеанса.

2. ЦХЛБ атропином (2-й вариант). Доза атропина 1,5–2,5 мг/кг.

Показан больным со стажем заболевания 5 лет и более.

Положительные стороны. Возможность проведения сеанса центральной холинолитической блокады одновременно у нескольких больных.

Отрицательные стороны. 1. Повышает вероятность запредельных гипердинамических реакций. 2. Возможно нарушение проходимости верхних дыхательных путей. 3. Выраженный постсеансный энергетический дефицит (астения) в результате энергозатрат на гипердинамические реакции.

3. ГОМК-атропиновая ЦХЛБ. При длительном стаже наркотизации, выраженных нарушениях дезинтоксикационной функции печени, наличии посттравматической или токсической энцефалопатии, при повышенном внутриглазном давлении (более 28–30 мм рт.ст.) целесообразно сочетать во время сеанса атропин с оксибутиратом натрия. Доза атропина – 0,5–1,0 мг/кг, доза ГОМК – 70–100 мг/кг. Одновременное применение с атропином энергосберегающего ноотропного препарата, являющегося внутривенным анестетиком, не противоречит нашим установкам о влиянии ЦХЛБ на нейромедиаторные процессы. Купируя периферические эффекты атропина, исключая развитие запредельных гипердинамических реакций, натрия оксибутират не снижает действенность центральной холинолитической блокады.

Отрицательные стороны. 1. Отсутствует возможность экстренного прекращения ЦХЛБ. 2. Возможно удлинение времени сеанса ЦХЛБ в связи с развитием медикаментозного сна.

4. Атропин-клофелиновая ЦХЛБ. Клофелин применяется в этом варианте как препарат, стабилизирующий гемодинамику и снижающий внутриглазное давление. Доза препарата индивидуальна и подбирается титрованием.

Показана больным гипертонической болезнью 1-2 ст., а также при необходимости проведения блокады в срочном порядке у больных с высоким внутриглазным давлением.

Положительные стороны. 1. Стабильность гемодинамических показателей. 2. Выраженный аналгетический эффект. 3. Снижение внутриглазного давления. 4. Усиление антикомпульсивного эффекта в процессе курсового лечения ЦХЛБ, особенно после первого сеанса.

Отрицательные стороны. Риск падения артериального давления при выведении больного из состояния блокады, что купируется антидотами клофелина и коррекцией ОЦК.

5. Атропин-обзидановая ЦХЛБ. Доза обзидана 5–10 мг.

Показана больным гипертонической болезнью 1–2 ст.

Положительные стороны. 1. Стабильная гемодинамика во время сеанса ЦХЛБ. 2. Антигипоксический, ноотропный эффект обзидана. 3. Иммуностимуляция при продолжении приема обзидана в межсеансный период.

Отрицательные стороны. Отсутствуют при адекватной дозировке обзидана.

6. Сочетание атропиновой ЦХЛБ с эпидуральной блокадой лидокаином в

период проведения сеанса. При ярко выраженной абстинентной симптоматике с алгическими проявлениями и эмоциональной лабильностью у больных с дозой героина более 1г, а также при метадоновой наркомании используется авторский вариант лечебной длительной эпидуральной блокады (подробнее в главе 10). Сочетание внутривенного введения атропина с эпидуральной блокадой позволяет провести эффективные сеансы ЦХЛБ при меньших дозах атропина.

Показано при длительном стаже наркотизации и высоких дозах опийных наркотиков, а также при метадоновой наркомании.

Положительные стороны. 1. Стабильные гемодинамические показатели во время сеанса ЦХЛБ. 2. Выраженные аналгетический и седативный эффекты. 3. Коррекция компульсивного влечения в постсеансном периоде.

Отрицательные стороны. Отсутствуют при рациональной дозе препаратов.

7. Атропин-лидокаиновая ЦХЛБ. Доза лидокаина 400–600 мг.

Показана при начинающихся симптомах развития гипердинамических реакций в начальной стадии блокады.

Положительные стороны. 1. Стабильные показатели гемодинамики. 2. Выраженные аналгетический и седативный эффекты.

Отрицательные стороны. 1. Возможна судорожная реакция на быстрое введение лидокаина. Этот эффект предупреждается медленным (капельным) введением препарата.

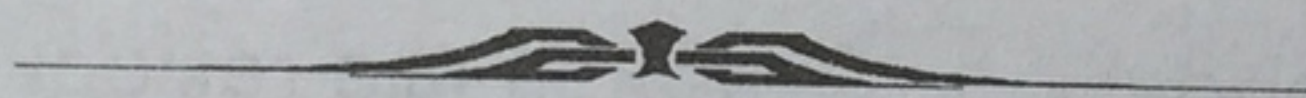
8. Атропин-гипотермическая ЦХЛБ. По имеющимся литературным данным, «адренергическая» (начальная) фаза гипотермии приводит к выбросу адреналина, усиленному выделению в кровь гидрокортизона и тироксина. Это позволяет достичь планируемого эффекта при более низких дозах атропина. К тому же умеренная гипотермия ($33-35^{\circ}\text{C}$) защищает головной мозг от ишемии, что очень важно при сопутствующей постгипоксической энцефалопатии у больных, перенесших черепно-мозговые травмы, клиническую смерть или страдающих токсической энцефалопатией. В нашей практике используется снижение температуры тела до $34,0-34,5^{\circ}\text{C}$.

Этот вариант ЦХЛБ показан при длительном стаже наркотизации, постгипоксической и токсико-гипоксической энцефалопатиях, при выраженном нарушении дезинтоксикационной функции печени.

Положительные стороны. 1. Достижение стимуляции симпатoadреналовой системы меньшими дозами атропина. 2. Одновременная дезинтоксикационная терапия (инфузия плазмозаменителей, усиление диуреза). 3. Отсутствие состояния депрессии и астении на следующий день после сеанса.

Отрицательные стороны. 1. Усложнение методики. 2. Вариант не показан при бронхолегочной патологии из-за риска обострения хронических заболеваний.

Использование вариантов ЦХЛБ позволяет обеспечить индивидуализацию лечения и за счет этого полноценность сеансов ЦХЛБ более чем в 91% случаев.



10

Лечение алгических проявлений абстинентного синдрома

Конкретного механизма развития болевых ощущений при абстинентном синдроме в литературных источниках мы не обнаружили. На II Конгрессе Европейской Федерации по изучению боли – «Боль в Европе» (Барселона, 1997), на VIII Всемирном конгрессе «Клиника боли» (Канарские острова, 1998) было отмечено, что «боль – многомерное ощущение, в восприятии которого участвуют три системы – сенсорно-дискриминативная, мотивационно-аффективная и система, измеряющая интенсивность боли».

Болевое ощущение продуцируется паттерном нервных импульсов, генерируемых нейронной сетью в мозге – нейроматриksom. Этот паттерн может зависеть от сенсорных импульсов, но может генерироваться и независимо от них в мозге, так как является генетически запрограммированным. А. М. Вейн и М. Я. Аверуцкий (1997) излагают биологические и патологические аспекты боли, в которых особое значение придают взаимодействию ноцицептивной и антиноцицептивной системам, а также их структурной и медиаторной организации. Среди медиаторов, участвующих в регуляции боли, выделяют нейропептиды, норадреналин, серотонин и «даже дофамин».

Анализ информации о механизмах развития боли и сложной патофизиологической основе болевого синдрома при наркомании свидетельствует о том, что на сегодняшний день проблема не решена и требует дальнейшей разработки. В борьбе с алгическими проявлениями абстинентного синдрома используется широкий спектр традиционных терапевтических комплексов лекарственных средств и разрабатываются новые методики.

В анестезиологической практике в связи с этим особый интерес представляет методика эпидуральной анальгезии, позволяющая воздействовать на некоторые аспекты патогенеза болевого синдрома при абстиненции, а также изменять ее моторные, вегетативные, эмоциональные и другие проявления.

Причины развития болевого абстинентного синдрома. Во 2-й главе мы уже останавливались на клинической характеристике острой фазы абстинентного синдрома и отметили, что сложное психосоматическое чувство «ломки» сопровождается напряженностью и влечением к наркотику, выраженным мышечным напряжением и болью вплоть до судорожного состояния. Присоединяющиеся к этому висцеральные боли усиливают алгическую симптоматику.

Описанные тягостные ощущения больных определяются наркологами как сенестопатии. Тем не менее, больной, объясняя свое состояние «ломки» в этот период, выделяет именно болевую реакцию. Выраженные алгии при этом могут стать причиной рецидива наркотизации.

Четких данных о причинах развития болевых реакций мы не встретили в доступных литературных источниках, однако полагаем, что они могут быть следующими. Метаболиты опийных препаратов сужают кровеносные сосуды (WHO, 1999 и др.), что приводит к тканевой гипоксии; на нарушение обмена в стенках сосудов и появившиеся аллогенные вещества реагируют симпатические нервы. Подтверждена способность симпатических нервов проводить болевые ощущения (Ф. А. Хабиров, Р. А. Хабиров, 1995). Повышенный мышечный тонус усугубляет расстройство микроциркуляции; накапливаются продукты межклеточного обмена, вызывающие раздражение болевых рецепторов (Lewis, 1942). В условиях тканевой гипоксии возможно развитие интерстициального отека определенных участков мышц, что тоже может быть источником боли (Fassbender, 1981). Дефицит эндогенных опиоидов приводит к снижению активности опиоидных рецепторов, антиноцицептивная система работает со сниженным эффектом. В результате даже небольшие изменения химизма могут формировать болевую реакцию (В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов, 1990). Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и последующая централизация кровообращения, повышение вязкости крови вызывают нарушение обменных процессов в тканях, образование недоокисленных продуктов, тканевого ацидоза и увеличение концентрации аллогенных веществ (А. П. Зильбер, 1984).

Гиповолемия, наблюдаемая у наших пациентов и вызывающая нарушения микроциркуляции, также может быть причиной усиления болевой симптоматики.

Из вышеизложенного следует, что борьба с болевым синдромом не может быть решена назначением только анальгетиков. Проблема обезболивания – это проблема купирования гиповолемии, тканевой гипоксии, нарушений микроциркуляции. Кроме того, лечение болевого синдрома должно обязательно сочетаться с нейропсихофармакологической коррекцией эмоционально-аффективных, вегетативных и моторных проявлений боли, нормализацией измененного болевого поведения. Одним из компонентов комплексной терапии является лечебная длительная эпидуральная блокада (ЛДЭБ), снижающая активность симпатической нервной системы, прерывающая афферентную и эфферентную импульсацию. Она должна выполняться обязательно в сочетании с инфузионной терапией и гипербарической оксигенацией по показаниям и под контролем центрального венозного давления.

Роль эпидуральной блокады при лечении алгических проявлений опиоидного абстинентного синдрома. Краткий анализ информации о механизмах развития боли при абстинентном синдроме свидетельствует о том, что на сегодняшний день проблема купирования болевого синдрома далека от решения, а его сложная патофизиологическая основа требует использования не только широкого спектра традиционных терапевтических комплексов, лекарственных средств, но и других современных методик.

В этом отношении большой интерес представляет методика лечебной длительной эпидуральной блокады, которая не только купирует боль, но и корректирует вегетативные, биохимические, эмоциональные проявления патологии, развивающиеся у больных наркоманией.

Авторские разработки эпидуральной анальгезии в наркологической клинике при лечении больных опиоидной наркоманией защищены патентами Кыргызской Республики (патенты KG № 116, 234, 300, 301).

Показаниями к проведению ЛДЭБ являются: а) острая фаза абстинентного синдрома при опиоидной наркомании со стажем наркотизации 3 года и более; б) стаж наркотизации менее 3 лет, если усиление наркотического эффекта достигалось дополнительным приемом анальгетиков, эфедрина, димедрола в дозах, значительно превышающих суточные; в) выраженная полиорганная соматическая патология; г) перенесенные черепно-мозговые травмы; д) выраженные эмоциональные расстройства; е) энцефалопатия; ж) длительная метадоновая поддержка и развившаяся метадоновая наркомания.

Противопоказания к ЛДЭБ

I. Абсолютные.

1. Воспалительные изменения в области предполагаемой пункции.
2. Генерализованная инфекция (септикопиемия, септицемия).
3. Повышенная чувствительность к местным анестетикам.

II. Относительные.

1. Значительная деформация позвоночника.
2. Оссификация связок.
3. Спондилёз.
4. Предшествовавшая менискэктомия.
5. Гиповолемия.
6. Резко ослабленное состояние больного.
7. Сердечно-лёгочная, сосудистая недостаточность.
8. Болезни крови и анемия (гематокрит меньше 0,3 л/л).
9. Лечение антикоагулянтами до или во время катетеризации.

10. Попадание пункционной иглы в субарахноидальное пространство.
11. АД систолическое выше 200 мм рт. ст. и ниже 100 мм рт. ст.
12. Психическая неустойчивость.
13. Эпилепсия.

Особенности ЛДЭБ у больных наркоманией. Особенности эпидуральной блокады у больных наркоманией состоят в том, что она проводится больным при поступлении их в клинику, когда снижен ОЦК вследствие водного дефицита при развившемся абстинентном синдроме. Состояние гиповолемии подтверждается величиной ЦВД, которая у 93% поступающих в стационар больных составляет от +5 до -40 мм вод.ст. при норме 20–120 мм вод.ст. Для профилактики гемодинамических нарушений катетеризация эпидурального пространства проводится после катетеризации подключичной вены, а эпидуральная блокада осуществляется только после восполнения ОЦК. Особым требованием к ЛДЭБ является эффективное снятие болевого синдрома без миорелаксации, то есть с сохранением двигательной активности, что крайне важно для наших больных.

Наиболее важным свойством местных анестетиков, используемых при эпидуральной блокаде, является их способность блокировать передачу импульсов по нервным волокнам. Различные рецепторы отличаются по чувствительности к местным анестетикам, поэтому выключаются не одновременно, а в определенной последовательности. Разной чувствительностью обладают и нервные волокна. Проведение импульсов по сенсорным волокнам прекращается раньше и при меньших концентрациях анестетика, чем проведение по моторным волокнам. При действии малых концентраций анестетиков на нервный ствол блокируется передача только афферентных импульсов, вследствие чего наступает анальгезия в области, иннервируемой соответствующими нервами. Миорелаксация вызывается лишь воздействием больших концентраций анестетика. Вот почему при эпидуральном введении местных анестетиков в небольших концентрациях снятие боли достигается при сохранении двигательной функции нижних конечностей.

Купирование болевого синдрома осуществляется фракционным введением анестетика в эпидуральное пространство через равные промежутки времени. Кроме того, купирование алгических проявлений абстинентного синдрома может быть достигнуто введением в эпидуральное пространство клофелина (клонидина) в чистом виде или в сочетании с местным анестетиком, что также позволяет сохранить двигательную активность больного.

Использование для комбинированной эпидуральной анальгезии 0,01% раствора клофелина в количестве 2 мл является надежным методом защиты от ноцицептивного действия хеморецепторов, активирующихся аллогенными ве-

ществами — продуктами тканевого обмена при нарушенной микроциркуляции. Периоды между введениями анестезирующих растворов при их комбинировании с клофелином увеличиваются по сравнению с введением в эпидуральное пространство чистого лидокаина. Характерной особенностью этого способа обезболивания является уменьшение симптомов вегетативных нарушений, предотвращение депрессивного влияния на дыхание и отсутствие постуральных реакций сердечно-сосудистой системы.

Механизм развития эпидуральной блокады. Механизм развития эпидуральной блокады определяется анатомической структурой, возрастом, физиологическим состоянием больного, концентрацией и объемом вводимого анестетика, уровнем блокады, введением дополнительных медикаментов. Основным путем диффузии местного анестетика лежит через арахноидальные ворсинки, пронизывающие твердую мозговую оболочку, покрывающую спинальные корешки, и регулируется величиной гидростатического давления и градиентом концентрации. Далее анестетик проникает в субарахноидальные и субдуральные корешковые пространства и, распространяясь в периферическом и центральном направлениях по субпиальным и межперииневральным путям, достигает, с одной стороны, периферических нервных волокон, а с другой — попадает в цереброспинальную жидкость, вызывая эффекты субарахноидальной блокады. Анестетик может просачиваться через межпозвонковые отверстия в паравerteбральные пространства и блокировать периферические нервы. Эта схема объясняет широкое сегментарное распространение эпидуральной блокады у лиц пожилого возраста, у больных атеросклерозом и при беременности. С возрастом проницаемость дуральной оболочки увеличивается за счет возрастания числа и размеров ворсинок и степени их проникновения в твердую мозговую оболочку.

Для понимания механизма развития эпидуральной блокады большую роль сыграли исследования Т. R. Shanta and J. A. Evans (1972), уточнившие анатомические особенности оболочек спинного мозга, ограниченных ими пространств в местах выхода спинальных корешков и формирования спинно-мозговых нервов. Покров спинальных корешков образован продолжениями трех спинно-мозговых оболочек, которые располагаются на них обособленно, разделяя корешковые, субдуральные и субарахноидальные пространства. Последние сообщаются с одноименными пространствами спинного мозга. Снаружи спинальные корешки и ганглии окутывает твердая мозговая оболочка, которая дистально переходит в эпинеурий и перинеуральную соединительную ткань периферических нервов. У мест выхода корешков из спинного мозга имеются кольцевые сужения твердой мозговой оболочки, напоминающие манжеты. Особенностью гистологической структуры арахноидальной оболочки в области спинальных корешков является

образование разрастаний, состоящих из эпителия и подлежащей соединительной ткани. Они могут в виде ворсинчатых образований проникать в твердую мозговую оболочку, через нее в эпидуральное пространство и даже в просвет расположенных здесь вен. Важно, что с возрастом количество и размер арахноидальных ворсинок и глубина их внедрения в дуральную оболочку корешков возрастают, а толщина последней в результате этого уменьшается, что приводит к увеличению ее проницаемости. На уровне спинальных ганглиев и в местах слияния корешков межоболочечные пространства облитерируются, а мягкая мозговая и паутинная оболочки переходят в периневральный покров периферических нервов. Пространство под мягкой мозговой оболочкой (субпальное), которое непосредственно продолжается в субпериневральное пространство, можно рассматривать только условно как потенциальный путь распространения анестетика. Степень сосудистой абсорбции анестетика может зависеть от объемной скорости кровотока в венах эпидурального пространства, и это также влияет на качество и длительность эпидуральной блокады.

Варианты проведения ЛДЭБ. ЛДЭБ может быть проведена монораствором местного анестетика или комбинированными растворами. В нашей практике реализации лечебной длительной эпидуральной блокады в качестве местного анестетика используется монораствор лидокаина, его сочетание с клофелином или в смеси с глюкозой как внутривенное дополнение для усиления анальгезии.

Лидокаин. Ценным свойством лидокаина является его снотворное действие. Экспериментально показано, что лидокаин в дозе 1–2 мг/кг массы тела при внутривенном введении кроликам не вызывает изменения ЭЭГ. При дозе 5–7 мг/кг появляются медленные волны с ритмом 6–10 в сек. Доза 5 мг/кг при внутривенном введении усиливает процессы торможения в коре головного мозга кроликов. Доза 10 мг/кг вначале вызывает быстро проходящую реакцию возбуждения ЦНС, внешне проявляющуюся в виде судорог; подавляется реакция активации и угнетается чихательный рефлекс, что свидетельствует об угнетении ядер тройничного нерва в заднем мозге. При дозе 33 мг/кг подавляется кашлевой рефлекс без угнетения дыхания. Совокупность перечисленных факторов говорит об угнетающем влиянии лидокаина на полисинаптические восходящие пути ретикулярной формации ствола мозга.

Внутривенное введение лидокаина вызывает обезболивающий эффект, выявлено хорошее седативное и анальгезирующее действие, продолжающееся несколько часов в послеоперационном периоде (De Clive-Lowe et al., 1954) у 77% больных при использовании 2% раствора.

Известно антиаритмическое действие лидокаина, обусловленное, главным образом, его стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны миокарда

(действие, свойственное бета-адреноблокаторам и другим препаратам, оказывающим антиаритмический эффект). Функция проводимости при этом не угнетается. Способствуя выходу ионов калия из клеток миокарда, лидокаин ускоряет процесс реполяризации клеточных мембран, укорачивает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода (желудочковая тахикардия является показанием к применению лидокаина, М. Д. Машковский, 1998).

Лидокаин не дает эффекта кумуляции, что связано со способностью ферментов печени, локализованных в микросомах печеночных клеток, подвергать его гидролизу. Токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малых концентрациях (до 0,5%) по токсичности лидокаин не отличается от новокаина. Для внутривенного введения используются 0,2%, 0,4%, 0,8% растворы (А. А. Шмидт, Е. С. Шмидт, 1998).

Глюкозо-лидокаиновая смесь (ГЛС). Для приготовления глюкозо-лидокаиновой смеси на одно введение необходимо использовать не более 400 мг сухого вещества лидокаина, то есть 4 мл 10% раствора. Это количество лидокаина растворяется в 200 мл 5(10)% раствора глюкозы. Полученный раствор (0,2% раствор лидокаина в глюкозе) вводится внутривенно капельно (60–80 капель в минуту). Суточная доза лидокаина не должна превышать 2000 мг (20 мл 10% раствора).

ЛДЭБ может сочетаться с приемом дополнительных анагетических средств и быть составной частью комплексной терапии. В лечебной практике мы используем несколько вариантов ЛДЭБ.

1-й вариант. Фракционное введение 2% раствора лидокаина в сочетании с клофелином. Купирование болевой симптоматики осуществляется фракционным введением 2% раствора лидокаина в количестве 10 мл. Частота введения зависит от выраженности алгических проявлений и может составлять 6–8 введений в сутки, то есть через 3–4 часа. Анализ эффективности данной методики показал, что при развернутом абстинентном синдроме у больных с длительным стажем наркотизации (5 и более лет) и высокой дозой опиатных наркотиков введение в эпидуральное пространство только лидокаина недостаточно эффективно. «Ломка» затрагивает не только область поясницы, таза, нижних конечностей, но имеются также выраженные артралгии и миалгии верхних конечностей. Поэтому для повышения эффективности ЛДЭБ в 605 случаях была применена лидокаин-клофелиновая смесь (10% раствор лидокаина + 0,01% раствор клофелина по 2 мл + 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия). При этом учитывались литературные данные, указывающие на то, что клофелин: 1) не уступает морфину по анагетической активности, скорости и длительности болеутоляющего эффек-

та при различных парентеральных способах введения; 2) в отличие от морфина нормализует нарушение кровообращения при боли и не нарушает объемных и скоростных показателей дыхания; 3) толерантность к болеутоляющему действию клофелина развивается значительно медленнее, чем к действию морфина; 4) нет опасности одновременного развития клофелиновой анальгезии и гипотонии (В. А. Михайлович, Ю. Д. Игнатов, 1990).

Использование лидокаин-клофелиновой смеси вызывало период анальгезии длительностью 4–6 часов с выраженной седативной реакцией, что объясняется синергическим действием препаратов. Это обстоятельство приводило к значительному снижению фармакологической нагрузки анальгетиками.

Использование ЛДЭБ для купирования алгических проявлений абстинентного синдрома показало, что фракционное введение раствора лидокаина в сочетании с раствором клофелина в эпидуральное пространство является эффективным недорогим способом анальгезии, позволяющим уменьшить фармакологическую нагрузку обезболивающими препаратами, часто гепатотоксического действия.

2-й вариант. Сочетание ЛДЭБ с внутривенным введением глюкозо-лидокаиновой смеси (ГЛС). Методика показана при метадоновом абстинентном синдроме и применена в 46 случаях. При развернутом метадоновом абстинентном синдроме ЛДЭБ, проводимая лидокаин-клофелиновой смесью, может быть дополнена внутривенным введением глюкозо-лидокаиновой смеси для усиления анальгезии и седации. При этом учитывается церебропротективный эффект лидокаина (Д. Е. Коттрел, 1996). Лидокаин-клофелиновая коррекция алгических проявлений абстинентного синдрома проводится в течение 3–5 суток в сочетании с пероральным приемом клофелина. Прием таблеток, эпидуральное и внутривенное введение анальгетической смеси проводятся через равные промежутки времени в следующих дозах и сочетаниях: таблетка клофелина внутрь (0,00015), эпидурально – смесь 2 мл 10% раствора лидокаина+2 мл 0,01% раствора клофелина + 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия, регулярное внутривенное введение ГЛС: 200 мл 10% раствора глюкозы+2 мл 10% раствора лидокаина+4 ЕД инсулина.

Клофелин-лидокаиновая коррекция алгических проявлений абстинентного синдрома с использованием длительной эпидуральной блокады представлена в таблице 29.

Как в первом, так и во втором варианте применения ЛДЭБ необходим постоянный контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений. При АД 90/60 мм рт. ст. и ниже и ЧСС 50 ударов в минуту и реже доза клофелина уменьшается вдвое или пропускается очередное введение препаратов. В редких случаях при необходимости коррекции клофелиновой гипотонии и брадикардии используется церукал.

Таблица 29

Методика клофелин-лидокаиновой коррекции алгических проявлений абстинентного синдрома

Назначения	Сутки лечения и часы назначения					
	1-е сутки	2*-е сутки	3-и сутки	4*-е сутки	5-е сутки	6*-е сутки
1	2	3	4	6	7	8
- табл. клофелина (0,00015) 2 шт.; при проведении эпидуральной бло- кады – 1 табл.	16 ч 19 ч 21 ч	16 ч 19 ч 21 ч	13 ч 16 ч 19 ч 21 ч	16 ч 19 ч 21 ч	13 ч 16 ч 19 ч 21 ч	М и н а з а ч а н и я
- эпидуральная блокада – 2 мл 10% раствора лидокаина + 2 мл 0,01% раствора клофелина + 6 мл 0,9% раствора хлорида натрия.	Регулярное введение в 15 ч, 18 ч, 21 ч.					
- глюкозо-лидокаиновая смесь: 200 мл 10% раствора глюкозы + 2 мл 10% раствора лидокаина + 4 ЕД инсулина. При выраженном болевом синдро- ме – 400 мл 10% раствора глюкозы + 4 мл 10% раствора лидокаина + 8 ЕД инсулина.	Регулярное введение в 14 ч, 17 ч					

Примечание. * – дни проведения сеансов ЦХЛБ.

3-й вариант. Эпидуральная блокада при плазмаферезе и гемосорбции.

Необходимость в этом варианте возникла при наблюдении за больными во время сеансов плазмафереза (ПА) и гемосорбции (ГС). Общими жалобами больных было усиление миалгии, появление беспокойства, раздражительности после эксфузии 200–300 мл крови. Они категорически отказывались от продолжения процедуры, что затрудняло возможность проведения полноценной дезинтоксикации. Эпидуральная блокада, используемая в процессе указанных процедур, помогла решить данную задачу положительно.

Эпидуральная блокада как составная часть сеанса гемосорбции имеет несколько функций. Во-первых, она снижает выраженность болевого синдрома как главного препятствия для проведения полноценной гемосорбции. Во-вторых, обезболивающий компонент блокады реализуется быстро при полном сохранении сознания больного. В-третьих, эпидуральная блокада дает дополнительный положительный эффект – усиление кровотока в системе микроциркуляции; нор-

мализацию кровотока в печени, почках; нормализацию секреции глюкокортикоидов; улучшение метаболизма и кровоснабжения внутренних органов за счет усиления симпатических влияний (А. П. Зильбер, 1984). Наличие комплексного положительного воздействия на организм в сочетании с обеспечением спокойного состояния больного позволяет провести полноценную гемосорбцию при снижении количества сеансов.

Этот способ был апробирован у 15 больных опийной наркоманией при тяжелой интоксикации. При поступлении больного с выраженными алгическими абстинентными проявлениями проводится катетеризация подключичной вены и эпидурального пространства. Выявляются показания к проведению гемосорбции. Эксфузия крови осуществляется с помощью роликового насоса с пропусканием ее через сорбент в резервуар с последующей реинфузией. Эксфузия крови и ее внутривенное введение осуществляются маятниковым способом. Гепаринизация крови проводится стандартным введением гепарина внутривенно в дозе 130–150 ЕД/кг. Перед эксфузией внутривенно вводится 400–800 мл растворов плазмозаменителей (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы) для коррекции объема циркулирующей крови и профилактики артериальной гипотонии. Скорость эксфузии составляет 80–100 мл/мин. Для исключения возможных алгических реакций вводят в эпидуральное пространство 10 мл 2% раствора лидокаина после эксфузии 200–400 мл крови. Из 15 больных у 9 проведен один сеанс, у 6 – 2 сеанса гемосорбции. Разовый объем фильтруемой крови колебался от 3000 до 4500 мл. Во всех случаях состояние больных улучшалось: редуцировался болевой синдром, снижалось эмоциональное напряжение.

С учетом сказанного, эпидуральная блокада становится неотъемлемым компонентом детоксикации организма при опийной наркомании, поскольку не только исключает обострение алгии, но и стабилизирует состояние больного на фоне легкой седации.

Клинический пример

Больной С., 43-х лет, масса тела 85 кг, поступил на стационарное лечение 10.05.1997 г. Стаж наркотизации 18 лет. Из них 16,5 лет систематического употребления опийных препаратов. Последние 6 месяцев употреблял внутривенно кустарно приготовленный раствор ханки в суточной дозе до 6 г сухого вещества. Последний прием наркотика 18 ч назад в дозе 1,5 г. Жалуется на усиливающиеся болевые ощущения в поясничной области, суставах, мышцах, костях нижних конечностей, боли в животе, чихание, слезотечение. Двигательно возбужден. Проведена катетеризация подключичной вены. Эпидуральное пространство катетризовано в промежутке между остистыми отростками L1–L2 позвонков. Превентивное восполнение ОЦК проведено внутривенным введением 500 мл раствора Рингера. Больной взят на сеанс гемосорбции. После эксфузии 300 мл крови появилось беспокойство, болевые ощущения усилились. Больной эмо-

ционально возбужден, требует прекращения сеанса. В эпидуральное пространство введено 10 мл 2% раствора лидокаина. Наступившая эпидуральная блокада успокоила больного. Больной вербально управляем, спокоен. Жалоб не предъявляет. Сеанс закончен спокойно. Гемодинамика стабильна. АД колебалось в пределах 120/80–115/75 мм рт. ст., ЧСС – 96–84 уд/мин, число дыханий – 26–22 в мин. За время сеанса (90 мин) проведена фильтрация 4200 мл крови. Больной контактен, самостоятельно передвигается. Ночь после гемосорбции провел спокойно. На следующий день состояние удовлетворительное. Проявления абстинентного синдрома уменьшились. Проводится плановая терапия.

Представленные варианты лечебной длительной эпидуральной блокады, апробированные при лечении больных в острой фазе абстиненции при abortивной отмене наркотика, позволили подтвердить целесообразность, а во многих случаях необходимость использования этой методики. Включение ЛДЭБ в комплекс лечения абстинентного синдрома способствует редукции вегетосоматических проявлений, оказывает антиноцицептивное действие, снижает фармакологическую нагрузку на организм больного. Последнее крайне важно с учетом токсических последствий длительной наркотизации. Кроме того, наличие ЛДЭБ в комплексе лечения обеспечивает профилактику компульсивного влечения и создает комфортные условия для купирования абстинентного синдрома.

Лечебная длительная эпидуральная блокада является составной частью комплексного лечения наркологических больных, направлена на купирование алгических проявлений абстинентного синдрома, нормализацию микроциркуляции в участках алгий, создание седативного состояния в комплексе с применением седативных препаратов, что позволяет исключить компульсивные реакции. Одновременно проводится дезинтоксикационная терапия. При низком ЦВД (косвенный показатель снижения ОЦК) корректируются показатели гемодинамики.

Неудачи, осложнения, возникающие при проведении эпидуральной блокады. Многолетнее использование ЛДЭБ как основного компонента купирования болевого синдрома в острой фазе абстиненции позволило накопить достаточно большой опыт, который, думаем, будет полезен клиницистам для избежания многих неудач и ошибок при реализации эффективной ЛДЭБ.

Основное правило проведения ЛДЭБ – правильное положение больного на операционном столе и проведение катетеризации центральной вены. Последнее очень важно, поскольку в период катетеризации эпидурального пространства и проведения контрольного теста на введение раствора анестетика могут возникнуть гемодинамические нарушения.

Среди неудач при катетеризации эпидурального пространства наиболее часто встречаются нижеперечисленные.

1. *Неудавшаяся пункция.* Она может быть вызвана неправильным положением больного на операционном столе, неопытностью анестезиолога, возможными деформациями позвоночника, трудностью выбора ориентиров при значительном подкожно-жировом слое в области катетеризации, беспокойным поведением больного.
2. *Неудавшаяся катетеризация.* При нахождении эпидуральной иглы в эпидуральном пространстве может быть затруднено введение катетера через просвет иглы. Это может быть вызвано неполным введением просвета иглы в эпидуральное пространство через желтую связку или упором катетера в твердую мозговую оболочку, стенку эпидуральной вены, мелкие эпидуральные связки или, возможно, катетер вошел в боковой эпидуральный канал. **Если катетер вышел из просвета иглы и не продвигается далее – ни в коем случае не следует вытягивать его из иглы из-за опасности среза кончика катетера. Катетер следует удалить вместе с иглой и затем провести повторную пункцию.** Если катетер не прошел дистальный просвет иглы, он удаляется. В эпидуральное пространство вводится 10–15 мл воздуха или 10–15 мл 0,9% раствора хлорида натрия и повторяется попытка проведения катетера. При повторной неудаче катетер удаляется и проводится повторная пункция.
3. *Недостаточная или односторонняя анальгезия* после введения раствора анестетика. Эта неудача вызвана порочным положением катетера в эпидуральном пространстве – нахождением его в латеральном канале или выходом его из эпидурального пространства через межпозвонковое отверстие. При этом может быть выраженная корешковая боль, иррадиирующая по ходу корешка спинномозгового нерва. Блокада спинно-мозгового нерва может дать ленточную анестезию. Эти неудачи купируются изменением положения катетера в эпидуральном пространстве путем его подтягивания. После чего проводится контрольное введение анестетика и оценивается характер наступающей анальгезии.
4. *Спонтанное удаление катетера* после катетеризации вследствие недостаточной фиксации. Предупредить эту неудачу можно только путем тщательной фиксации катетера.

Осложнения длительной эпидуральной блокады. Осложнения, возникающие при проведении эпидуральной блокады, могут быть разделены на три группы.

1. Осложнения при пункции и катетеризации эпидурального пространства.
2. Осложнения в период проведения и развития эпидуральной блокады.
3. Осложнения, связанные с уходом за установленным эпидуральным катетером.

1. Осложнения, возникающие при пункции и катетеризации эпидурального пространства

Прокол твердой мозговой оболочки. Это осложнение эпидуральной пункции встречается наиболее часто при освоении методики. Однако может быть и у опытных анестезиологов в сложных случаях, когда больным ранее уже проводились подобная операция. В этих случаях необходимо серьезно решать вопрос о показаниях к повторной катетеризации. При абсолютных показаниях провести катетеризацию на сегмент выше с введением катетера в краниальном направлении. Первые контрольные введения анестетика проводить под постоянным наблюдением за состоянием больного. Возникающие у больных головные боли купируются внутривенным введением 0,9% раствора хлорида натрия, положением больного на животе в течение 24 часов, пункцией звездчатого узла, эпидуральным введением крови больного. Последняя методика является спорной. Применение крови для закрытия пункционного отверстия в твердой мозговой оболочке фибрином одновременно приведет к образованию в эпидуральном пространстве спаечного процесса, что нежелательно в связи с возможной необходимостью использования эпидурального пространства для повторных пункций и катетеризаций.

Корешковая боль при введении первых порций раствора анальгетика вызывается раздражением корешка спинно-мозгового нерва с последующим развитием односторонней анальгезии. В этом случае следует изменить положение катетера, подтянув его на 1,5–2,0 см и тщательно зафиксировать.

2. Осложнения, возникающие в период проведения и развития эпидуральной блокады

1. Сосудистый коллапс.
2. Широкая блокада.
3. Угнетение дыхания.

Перечисленные осложнения могут быть вызваны снижением ОЦК и дефицитом жидкости в организме при развитии абстинентного синдрома. Появление этих осложнений требует немедленного восполнения ОЦК, проведения вспомогательной искусственной вентиляции легких и струйного внутривенного введения растворов: 5% раствора глюкозы, раствора Рингера в объеме до 1,5 литров. По показаниям могут быть применены кардиотоники и вазопрессоры.

Следует учитывать, что названные осложнения могут возникнуть у больных, которым в течение нескольких дней проводили многократное введение растворов в эпидуральное пространство. После очередного введения анестетика может произойти резкое падение АД. Объяснение этому феномену можно найти, вероятно, в том, что в эпидуральном пространстве при дегидратации усиливается диффузия анестетика и развивается широкая симпатическая блокада. Это вы-

зывает расширение сосудистого русла и дефицит объема циркулирующей крови. Параллельно с выраженным снижением венозного возврата падает ЦВД и происходит резкое снижение АД.

Причиной указанных осложнений может быть также незамеченный прокол твердой мозговой оболочки, при котором вводимый анестетик попадает в спинно-мозговой канал и вызывает спинно-мозговую анестезию. Поэтому особенно тщательным должно быть наблюдение за развитием эпидурального блока при первых введениях анестетика после катетеризации.

3. Осложнения, связанные с уходом за установленным эпидуральным катетером

Боль в позвоночнике при введении анестетика. Катетер как инородное тело может вызывать асептическое воспаление окружающих тканей. При очередном введении раствора местного анестетика больной может пожаловаться на неиррадиирующие боли в спине, исчезающие после введения нескольких миллилитров раствора. Боли появляются на 3–5-й день после введения катетера в эпидуральное пространство. При их появлении катетер следует удалить. Назначить нестероидные противовоспалительные препараты.

Нагноение кожи вокруг катетера. Осложнение вызывается только несоблюдением правил асептики при постановке катетера или в процессе его эксплуатации. Появление воспаления кожи вокруг катетера является прямым показанием к его удалению и проведению противовоспалительной терапии.

Эпидурит – самое грозное осложнение, вызываемое нарушением всех правил асептики при работе с катетером или катетеризацией эпидурального пространства на септическом фоне, что само по себе является абсолютным противопоказанием к ее осуществлению.

Случайное удаление катетера во время его эксплуатации связано чаще всего с активным поведением больного и может быть исключено тщательной фиксацией и постоянным наблюдением за целостностью повязки.

Нарушение проходимости катетера вследствие его перегиба может быть связано с его смещением из-за активного поведения больного. Устраняется осложнение тщательной фиксацией катетера и постоянным наблюдением за повязкой. Изменение положения катетера восстанавливает его проходимость и дает возможность проведения дальнейших блокад.

О клинической эффективности лечебной длительной эпидуральной блокады. Купирование болевого синдрома данной методикой проведено у 1123 пациентов. У всех пациентов была диагностирована полиорганная соматичес-

кая патология (100%), обнаружены клинические проявления психопатии и энцефалопатии (63,8%).

Купирование болевого синдрома осуществлялось комплексно на фоне дезинтоксикационной терапии. Корригировались показатели гемодинамики. Поскольку при поступлении в стационар у пациентов было резко снижено ЦВД – восполнялся ОЦК.

В комплекс в сочетании с инфузионной терапией входили эпидуральная блокада и внутривенное введение глюкозо-лидокаиновой смеси, использование которой кроме пролонгирования аналгетического эффекта эпидуральной блокады, обеспечивает «анестезию громадного сосудистого рецепторного поля» (Н. Т. Прянишникова, Н. А. Шаров, 1967). В результате кора мозга лишается поступления большого числа импульсов, идущих к ней в норме. Введение раствора вызывает аналгетический, спазмолитический и седативный эффекты. Кроме того, малые дозы лидокаина, не блокирующие электрическую активность, обладают церебропротективным эффектом за счет уменьшения внутриклеточного поступления натрия и снижения потери АТФ при кислородной недостаточности, что приводит к фармакологической деафферентации головного мозга и обеспечивает его защиту (Д. Е. Коттрел, 1996).

Анализ динамики алгического синдрома показал, что в первые сутки резко выраженные мышечные и костно-суставные боли регистрировались у всех обследованных больных в области таза и нижних конечностей, а у 77,7% пациентов – дополнительно в суставах и мышцах плечевого пояса. Болевой синдром редуцировался к третьему-пятому дню лечения и оценивался как умеренный, соответственно снизилась частота введения анестетика в эпидуральное пространство.

Непосредственный аналгетический эффект после введения раствора анальгетика в эпидуральное пространство наступал через 5–10 мин. Все больные отмечали исчезновение болевых ощущений. Уменьшалось эмоциональное напряжение. Больные охотно вступали в вербальный контакт. Через 10–20 минут у всех больных наступало полное обезболивание, продолжающееся в течение 3–5 часов. У 83% больных наступал поверхностный сон, при котором сохранялся контакт с больным. При появлении болевых ощущений дополнительное внутривенное капельное введение глюкозо-лидокаиновой смеси поддерживало аналгетический эффект.

Эпидуральные блокады, проводимые в плановом порядке перед ночным сном, в сочетании с пероральным приемом умеренных доз снотворных препаратов удлиняли продолжительность ночного сна.

Достоверным показателем эффективности применяемой методики обезболивания могут быть сведения о качестве жизни больных по степени дневной физической активности, по поведению пациентов и по качеству ночного сна.

Из обследованных пациентов, не получавших эпидуральные блокады, 25,8% большую часть времени в течение 3-х дней соблюдали постельный режим. Сниженная активность больных, проводящих половину дневного времени в пределах палаты, свидетельствовала о наличии сильного болевого синдрома, который мог выражаться не только адинамией, но и яркой моторной реакцией в виде беспокойства, жестикуляции, суетливого хождения по палате, которая в 11% случаев порождала у пациентов желание покинуть клинику. И лишь у 5,5%–16,6% больных, несмотря на наличие болевого синдрома, поведение расценивалось как адекватное.

Эпидуральные блокады, исключив болевые реакции, позволили активизировать двигательную активность больных, изменить их поведение, уменьшить психопатологические проявления.

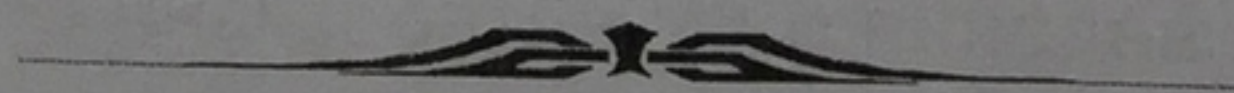
Дополнительным информационным критерием результатов анальгетической терапии и оценки ее эффективности, на наш взгляд, является коррекция синдрома нарушения ночного сна. Проведенный анализ показал, что до начала терапии пациенты имели жалобы на трудности засыпания (21,8%), недостаточную длительность сна (72,2%) и раннее утреннее пробуждение с плохим самочувствием после сна (66,1%). Все рассмотренные показатели нормализовались на фоне проводимой методики обезболивания к пятому дню госпитализации.

К существенным достоинствам сочетанного способа эпидурального и внутривенного обезболивания можно отнести снижение суточной фармакологической нагрузки по сравнению с базовой.

Не вызывает сомнения и то, что эпидуральная блокада смесью лидокаина с клофелином в сочетании с малыми дозами внутривенно вводимого лидокаина в составе общей схемы купирования алгий способствуют нормализации активности тормозных структур сегментарного аппарата спинного мозга и ЦНС, что и обеспечивает адекватный уровень защиты больного в период абстинентного стресса.

Таким образом, позитивное влияние разработанной нами методики анальгезии доказано не только с точки зрения субъективных ощущений пациента, но и с позиции объективных результатов исследования. Последние в совокупности позволяют сделать аргументированное заключение о том, что представленная методика относится к высокоэффективным и соответствует основным правилам фармакологического лечения болевого синдрома.

Преимущества эпидуральной блокады при лечении болевого синдрома при абстиненции очевидны. Знание анатомии и физиологии эпидурального пространства, умение предусмотреть и вовремя предупредить возможные осложнения делают ее применение максимально безопасным и эффективным.



11

Сочетание центральной холинолитической блокады с немедикаментозными методами реабилитации больного в острой фазе абстиненции

Общие положения. Клиническая практика терапии наркоманий делает аксиомой убеждение, что коррекция последствий хронической наркотизации возможна только с позиций холистического подхода, базируемого на сочетании патогенетической и симптоматической терапии. Именно с этих позиций, то есть с позиций отработанного комплекса терапии, представляется целесообразным осмыслить клинический материал объемом в 4138 пролеченных больных. Общие сведения о данных больных по возрастному, половому признакам, стажу наркотизации и соматической патологии приведены в главе 1.

Метод центральной холинолитической блокады, представленный в предыдущих главах, является базовым в терапевтической концепции купирования проявлений острой фазы абстиненции и дальнейшей реабилитации больного наркоманией. Говоря о базисности метода, мы подразумеваем его прямое назначение для формирования базы терапевтической ремиссии больного.

ЦХЛБ обеспечивает достижение нескольких терапевтических целей. Главные из них: реализация нейрорецепторной детоксикации (см. термин в гл.3) и подавление за счет этого нейродоминанты психической зависимости; создание на уровне ЦНС стресс-эффекта, стимулирующего саногенные филогенетические механизмы ауторегуляции, вынужденные «работать» в новых условиях взаимодействия без экзогенного наркотического токсиканта. Но остается реальным токсический фон последствий хронического наркотического биохимизма, который в острой фазе абстиненции значительно осложняет саногенную реадaptацию организма, индуцируемую центральной холинолитической блокадой.

Было бы по меньшей мере самонадеянным считать, что монотерапия, в данном случае ЦХЛБ, может решить полиаспектную проблему острой фазы абстиненции и полностью обеспечить дальнейшую реабилитацию больного.

Полисимптомная картина интоксикации организма с нарушенным метаболизмом, генерализованной гипоксией, коморбидными расстройствами и т.д. требует в обязательном порядке включения в терапевтический комплекс таких корригирующих мероприятий, как инфузионная и элиминационная терапия, иммуномодулирующее воздействие, гипербарическая оксигенация, стабилизирующая терапия – то есть комплексная коррекция, направленная на эффективную редукцию абстинентных проявлений и становление терапевтической ремиссии.

Терапевтическая задача осложняется тем, что на фоне интоксикации введение дополнительных фармакологических средств неизбежно влечет за собой увеличение нагрузки на печень, нарушение функций которой отмечается почти у 100% больных наркоманией. Вот почему включение в лечебный комплекс немедикаментозных методов коррекции состояния больного в острой фазе абстиненции является не альтернативной, а обязательной терапевтической тактикой.

Элиминационная терапия, снижая токсический фон, активизирует саногенные процессы, обостряет чувствительность организма к плановой нейропсихофармакотерапии, объем которой значительно снижается. Гипербарическая оксигенация с ее широким терапевтическим действием не только снимает гипоксические последствия интоксикации, но и опосредованно положительно влияет на адаптивный метаболизм, сон, общий тонус организма, дает нормотимический эффект. Лазеротерапия с ее универсальным терапевтическим спектром влияния дает иммуномодулирующий, общеукрепляющий и стабилизирующий эффекты. Транскраниальная электростимуляция мозга также хорошо вписывается в терапевтический комплекс реабилитации больного на этапе купирования проявлений острой фазы абстиненции.

Выбор немедикаментозных методов лечения в сочетании с ЦХЛБ не является случайным, чисто механическим назначением по симптоматическому принципу. Каждый из перечисленных методов, обладая партикулярными терапевтическими свойствами, дополняет или синергически усиливает терапевтические эффекты, индуцируемые центральной холинолитической блокадой. А в комплексе они создают прочную основу быстрой редукции проявлений опийной абстиненции и становления терапевтической ремиссии.

Общеизвестно, что на различных стадиях заболевания требования к подбору терапии определяются особенностями состояния конкретного больного.

Отработка метода лечения с использованием методик, воздействующих на патогенетические механизмы абстиненции, расширила возможности индивидуального подхода к лечению больных. С 1995 года в комплексный метод были включены длительная эпидуральная блокада, плазмаферез, гемосорбция, ТКЭС, ГБО, иглорефлексотерапия, мануальная терапия, массаж, с 1997 г. – НИЛИ.

Частота использования этих методик в комплексной терапии больных для купирования различных синдромов представлена в таблице 30.

Сочетание центральной холинолитической блокады с другими методиками, направленными на купирование симптомокомплексов путем воздействия на отдельные звенья патогенетической цепи абстинентного синдрома, представлены в таблице 31.

Приведенные в таблице варианты сочетанной терапии острой фазы абсти-

Количество
терапии

№ п/п	Неме ме
1	Плазмаф
1	Гемосорб
2	Энтеросо
3	Гипербар
4	Низкоинт терапия
5	Транскран муляция
6	Массаж
7	Мануальн
8	Иглорефл
9	

с другими

№ п/п	Син
1	
1	Вегетосом
2	Алгически
3	Гиповолем ние реолог
4	Нарушение
5	Эндотоксин
6	Иммунодег
7	Дисфункци

сокращения в та
иальная электро
иальная эпидурал
аферез, ГС – гем

Таблица 30

Количественные показатели использования немедикаментозных методов терапии в сочетании с ЦХЛБ в острой фазе абстиненции (n=4138)

№ п/п	Немедикаментозные методы терапии	Количество больных	Количество сеансов	Частота применения методов (в % от общего количества больных)
1	2	3	4	5
1	Плазмаферез	3372	9692	81,5%
2	Гемосорбция	250	454	6,04%
3	Энтеросорбция	100	—	2,42%
4	Гипербарическая оксигенация	2433	13381	58,8%
5	Низкоинтенсивная лазерная терапия	3588	17940	86,7%
6	Транскраниальная электростимуляция	2673	14522	64,6%
7	Массаж	3424	20544	97,8%
8	Мануальная терапия	3337	18353	89,8%
9	Иглорефлексотерапия	3277	20972	93,6%

Таблица 31

Терапевтическая направленность сочетания ЦХЛБ с другими методами коррекции в острой фазе опийной абстиненции

№ п/п	Симптомокомплексы	Сочетание методик
1	2	3
1	Вегетосоматический синдром	ЦХЛБ + клофелин + лидокаин + обзидан + ТКЭС + ГБО
2	Алгический синдром	ЛДЭБ + клофелин + ТКЭС + НИЛИ + глюкозо-лидокаиновая смесь
3	Гиповолемический синдром, нарушение реологических свойств крови	Инфузионная терапия + гепаринизация + ГБО
4	Нарушение ВЭБ и КЩС	Инфузионная терапия + ГБО + НИЛИ + витаминотерапия
5	Эндотоксикоз	Инфузионная терапия + ПА + ГС + НИЛИ + ГБО
6	Иммунодепрессия	ПА + ГС + НИЛИ + ГБО
7	Дисфункция ЦНС	ЦХЛБ + ноотропные препараты (ГОМК) + ТКЭС + витаминотерапия + нейропсихотерапия

Сокращения в таблице. ЦХЛБ – центральная холинолитическая блокада, ТКЭС – транскраниальная электростимуляция, ГБО – гипербарическая оксигенация, ЛДЭБ – лечебная длительная эпидуральная блокада, НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение, ПА – плазмаферез, ГС – гемосорбция, ГОМК – гамма-оксимасляная кислота

нентного синдрома отработаны нашей многолетней клинической практикой, позволили получить положительные результаты, удостовериться в эффективности используемого терапевтического комплекса и безопасности его проведения.

Инфузионная терапия. Как уже отмечалось выше, проведение инфузионной терапии у наших больных обосновано дезинтоксикационными возможностями метода и необходимостью восстановления объема циркулирующей крови. Терапию начинают уже в первые сутки пребывания больного в стационаре. Включение полиионных растворов позволяет одновременно с восполнением ОЦК проводить коррекцию нарушений электролитного обмена, а также имеющих нарушений кислотно-щелочного состояния.

Комплекс методов дезинтоксикации и купирования проявлений абстинентного синдрома является важной частью любой антинаркотической лечебной программы. На первом этапе лечения инфузионная терапия занимает особое место и имеет свои четко определенные цели. Необходимость в проведении инфузионной терапии возникает обычно при резко выраженных проявлениях абстинентного синдрома.

Цели инфузионной терапии:

- восстановление и поддержание нормального ОЦК;
- восстановление и поддержание электролитного состава всех водных секторов организма;
- восстановление и поддержание адекватного диуреза;
- использование инфузионных сред как основы для введения других ингредиентов или медикаментов;
- коррекция дисбаланса в определенных системах нейромедиации.

Показаниями к проведению инфузионной терапии являются:

- значительное ограничение поступления жидкости и солей из-за снижения потребления жидкости и пищи при развитии абстиненции (отсутствие аппетита), а также при подготовке желудочно-кишечного тракта к сеансу ЦХЛБ;
- патологические потери воды и электролитов вследствие потливости, рвоты и поноса;
- потери жидкости вследствие гипертермии и одышки во время сеанса ЦХЛБ.

Сбалансированная, грамотная инфузионная терапия, корригируя нарушенные звенья метаболизма, помогает организму улучшить и нормализовать обмен веществ, тем самым сокращает сроки и выраженность абстиненции, уменьшает медикаментозную нагрузку, вследствие чего больной более доступен адекватному контакту и психотерапевтическому вмешательству.

Для решения вопроса о необходимости проведения инфузионной терапии и ее объеме мы пользуемся клиническими и лабораторными данными и ориентируемся на следующие показатели:

- фаза и степень тяжести абстинентного синдрома;
- данные анамнеза: давность начала абстинентных проявлений, степень ограничения и характер патологических потерь жидкости и электролитов;
- клинические признаки: тургор тканей, состояние языка, температура тела, напряжение глазных яблок, парез кишечника;
- данные обследования: ЧСС, АД, ЦВД, гематокрит, диурез, цвет и удельный вес мочи, ЭКГ-признаки.

Инфузионная терапия назначается после клинической оценки общего состояния и степени тяжести абстинентного синдрома.

Общие принципы гидратации, используемые в нашей практике:

- суточная потребность организма в жидкости определяется из расчета 30–40 мл/кг массы тела больного в сутки;
- объем инфузии складывается из суммы суточной потребности организма в воде и выявленного дефицита жидкости;
- объем инфузии подлежит обязательной коррекции в процессе динамического наблюдения;
- мониторинг инфузионной терапии включает контроль ЧСС, АД, ЧД, температуры тела, ЦВД, диуреза, учет патологических потерь;
- особое внимание уделяется правильному сочетанию и соотношению инфузионных сред;
- коррекция калиевого обмена осуществляется добавлением к инфузионным средам одномолярного (7,5%) раствора калия;
- при назначении калия дополнительно вводятся соли кальция и магния в официнальных растворах.

Расчеты величин жидкости и электролитов проводятся по известным формулам, представленным в руководствах по реаниматологии и интенсивной терапии.

Ни один из солевых растворов, применяемых для коррекции водно-электролитного баланса, как монокомпонент инфузионной терапии не обеспечивает организм электролитами в полном объеме, однако может быть применен как корректор их дефицита. При необходимости коррекции дефицита калия используется молярный раствор калия хлорида (7,5%), 1 мл которого содержит 1 ммоль этого иона, что упрощает расчет необходимого количества раствора для внутривенного введения.

Хорошо известно, что от нормального электролитного баланса, нормального соотношения электролитов в плазме и клетках зависят многие протекающие в организме процессы, в том числе и нейромедиаторные. От работы натрий-калиевого насоса зависит восстановление состояния поляризации клеточной мембраны. Нормализация нейромедиаторных процессов, психомоторного возбуждения, гипертензии, тахикардии при холинолитическом блоке находится под влиянием кальций-магниевых взаимоотношений. «Вслед за вхождением ионов кальция в пресинаптические терминалы и одновременным неупорядоченным высвобождением различных нейромедиаторов – возникновением нейромедиаторного хаоса – в нейронах начинают протекать восстановительные реакции гомеостатического характера. Одна из них – развитие постепенно нарастающего преобладания концентрации ионов магния над ионами кальция в нервных окончаниях, что ведет к прекращению высвобождения нейромедиаторов из них и к постепенной нормализации нейромедиаторных процессов. Эта нормализация приводит к постепенному исчезанию ряда признаков интоксикации м-холиноблокаторами, например психомоторного возбуждения, гипертензии, тахикардии» (С. С. Крылов с соавт., 1999).

Признаки дефицита калия: астения, гиподинамия, мышечная слабость; парез кишечника; ЭКГ-признаки: уплощение зубца Т, удлинение интервала Q–Т, тахикардия, экстрасистолия. Те и другие обнаруживаются при поступлении практически у 100% больных наркоманией.

Если в норме калий плазмы составляет 3,8–5,2 ммоль/л, то у наших пациентов он находился в пределах $2,99 \pm 0,16$ ммоль/л, что обусловлено его недостаточным поступлением и потерями вследствие рвоты и ограничения приема пищи. Гипокалиемию корригируется с момента поступления больного при проведении инфузионной терапии уже в первые дни пребывания больного в стационаре. Плановое дробное введение растворов калия позволяет снизить проявления астении параллельно с улучшением показателей электрокардиограммы.

При отсутствии лабораторных данных, но при наличии клинических признаков гипокалиемии допустимо вливание половины суточной потребности в калии. Это составляет 30–35 мл 7,5% раствора на 10% растворе глюкозы с инсулином (не более 10 мл раствора калия на 100 мл раствора глюкозы, доза инсулина – 4 ЕД на 1 г сухой глюкозы). Эта смесь вводится капельно медленно, не менее чем в течение 2-х часов. Количество вводимого калия не должно превышать 20 ммоль/час и 400–500 ммоль в сутки.

Для процесса тканевого обмена важное значение имеет соотношение ионов в клетках и тканях организма. Поэтому при назначении калиевых растворов в плановом порядке вводятся соли кальция и магния. Они влияют на не-

вно-мышечную возбудимость и деятельность органов и клеток, а также играют важную роль в ферментативных процессах: утилизации кислорода, гликолизе, выделении, сохранении и переносе энергии. Для этого используются официальные растворы: 10% хлорид или глюконат кальция и 25% раствор сульфата магния. Кальций плазмы составляет в норме 2,2–2,8 ммоль/л. У наших больных отмечено снижение концентрации кальция до $1,94 \pm 0,073$ ммоль/л. Суточная потребность в нем равняется 0,5–1,0 ммоль/кг. Концентрация магния плазмы составляет в норме 0,8–1,2 ммоль/л, суточная потребность – 5–15 ммоль. Используемый для коррекции магния 25% раствор сернокислой магнезии в 1 мл содержит 2 ммоль магния. Он может назначаться профилактически в дозе 5–10 мл раствора внутривенно. Используемый в практической медицине панангин (аспарагинат калия и магния) быстро проникает в клетки тканей, показан при клеточной гипокалиемии, но содержание в панангине электролитов невелико (в 10 мл раствора содержится всего 2,5 ммоль калия и 1,5 ммоль магния). Следует учитывать, что ион магния обеспечивает синаптическую передачу нервных импульсов, синтез многих аминокислот и коферментов, АТФ. Гипомагниемия выражается в тахикардиях, гипотонии миокарда, гиперрефлексии, мышечной слабости, дисфагии, анемии. При гипомагниемии не удается коррекция гипокалиемии (А. П. Зильбер, 1984).

Технология проведения инфузионной терапии. В течение первой недели стационарного лечения внутривенное введение растворов назначается на 10 ч, 12 ч, 14 ч, 16 ч и 21 ч. В день проведения сеанса ЦХЛБ назначения на 10 и 12 часов отменяются. Необходимые инфузии проводятся в палате интенсивной терапии по показаниям. В дни отсутствия сеанса ЦХЛБ в 10 часов внутривенно вводится 400 мл раствора Рингера и 200 мл хлорида натрия; в 12 часов – 400 мл 5% раствора глюкозы с 7,5% раствором калия (до 30 мл) и 4 ЕД инсулина. Одновременно струйно вливается 10 мл 5% раствора глюконата или хлорида кальция; в 14 часов – 400 мл 10% раствора глюкозы с 8 ЕД инсулина, 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты. 250 мл инфезола (через день). Струйно внутривенно вводится 10 мл 5% раствора глюконата или хлорида кальция; в 16 часов – 400 мл раствора Рингера; в 21 час – 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и 5 мл 25% раствора сульфата магния.

В дни проведения сеанса ЦХЛБ инфузионная терапия назначается через час после сеанса, т. е. в 14 ч, затем в 16 ч и 21 ч. В 14 часов вводится 400 мл 5% раствора глюкозы с 4 ЕД инсулина, 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты и 7,5% раствора хлорида калия – 10–30 мл (на первой неделе), 400 мл раствора Рингера. Струйно вливается внутривенно 10 мл 5% раствора глюконата или хлорида кальция (на первой неделе); в 16 часов – 400 мл раствора Рингера, в 21 час – 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия и 5 мл 25% раствора сульфата магния.

На второй неделе пребывания больного в стационаре при стабилизации ЦВД, отсутствии симптомов гиповолемии внутривенные вливания жидкостей в 10 и 12 часов отменяются.

Для коррекции реологических свойств крови, белкового состава крови, гипоэргии и других функций при инфузионной терапии по показаниям могут быть использованы и другие растворы.

Для коррекции водно-электролитного баланса также необходим контроль перорального употребления больным жидкости в объеме, исключающем суточный дефицит (минеральная вода, соки, чай и др.).

Опыт катетеризации подключичных вен при проведении инфузионной терапии. Необходимость катетеризации подключичных вен при проведении инфузионной терапии у наркологических больных определяется, как правило, тем, что периферические вены у этой категории больных отсутствуют. Они облитерированы вследствие длительного введения наркотиков и седативных препаратов внутривенным путем или спазмированы при выраженном абстинентном синдроме, сопровождающемся гиповолемией. Низкий порог болевой чувствительности, раздражительность, психическая лабильность, воспоминания о перенесенных ранее катетеризациях с болевыми ощущениями, гиповолемия со снижением ЦВД усложняют условия катетеризации. Активный режим, постоянное передвижение больного в стационаре и за его пределами, частые внутривенные введения медикаментов усложняют уход за катетером, заставляют тщательно соблюдать правила асептики и антисептики, следить за фиксацией катетера, его герметизацией.

Техника пункции подключичной вены и показания к ней были впервые описаны Aubaniack K. C. с сотр. (1952) и Lataste с сотр. (1958). С 1963 года Loskot F. et al. начали применять пункцию подключичной вены с целью введения катетера для измерения ЦВД. С тех пор эта методика широко используется в клинике для проведения длительной инфузионной терапии, изучения параметров центральной гемодинамики, пролонгированной антибиотикотерапии при сепсисе, перитоните, при длительном парентеральном питании, при необходимости наличия «открытого» венозного сосуда для взятия крови на анализы (Н. А. Ериванцев и В. С. Овчинников, 1976; Е. С. Баймышев с соавт., 1979; Н. К. Пермяков, 1979 и др.).

С накоплением опыта применения этой методики, кроме ее достоинств, все более отчетливо обнаруживались недостатки, неудачи, серьезные осложнения (Ю. А. Шабанов с соавт., 1984; И. А. Витенбек с соавт., 1985) вплоть до летальных исходов (А. Г. Магомедов с соавт., 1981; В. Г. Епифанов, 1988). Анализ доступных литературных данных показывает, что наибольшее распространение катетеризация подключичных вен получила при лечении больных, находящихся в тяжелом или терминальном состоянии в условиях отделений реанимации

и интенсивной терапии на строгом постельном режиме. Мы не встретили анализа применения этой методики у наркологических больных.

За период с начала 1995 года по первое полугодие 2002 года у больных опиоидной наркоманией проведено 4403 катетеризации. В 351 случае использовался надключичный доступ. Стандартными полихлорвиниловыми катетерами с внутренним диаметром 1,4 мм (производство объединения «Синтез», г. Курган) и резиновой герметизирующей пробкой пользовались в 4403 случаях у 4138 больных. 246 катетеризаций проведено катетерами фирмы OHMEDA с внутренним диаметром 1,7 мм и замком, герметизирующим просвет катетера (FloSwitch Lock). 91 катетеризация проведена катетерами Certofix Mono фирмы «Braun». Возраст больных – от 16 до 47 лет, срок нахождения катетера в вене – от 5 до 32 суток. У 241 больного катетеризация проводилась повторно. Больные соблюдали активный режим в течение всего пребывания в стационаре. Встретившиеся осложнения при катетеризации и в период эксплуатации катетера при использовании подключичного доступа приведены в таблице 32.

Как видно из таблицы, не удалось пунктировать вену с первой попытки в 50 (1,14%) случаях, в связи с чем пункция и катетеризация проведены с противоположной стороны. Неудачи обусловлены конституционными особенностями, неоднократными предыдущими пункциями и катетеризациями, беспокойным поведением больных во время пункции, связанным с начинающимся абстинентным синдромом. У 28 (0,63%) больных пунктирована подключичная артерия, что определялось по наличию крови, поступающей в шприц пульсирующей струей. Обычно это осложнение не приводит к серьезным последствиям, однако возможно развитие гематом. Мы в своей практике такого осложнения не встретили.

У 7 (0,16%) больных в ближайшие минуты после пункции и катетеризации был диагностирован пневмоторакс. Сразу проводилось дренирование плевральной полости тонким катетером во втором межреберном промежутке по средней ключичной линии. Контроль за состоянием больного с постоянным удалением воздуха из плевральной полости позволил купировать это осложнение без каких-либо других последствий уже к концу первых суток. Контрольные аспирации воздуха проводились в течение вторых суток от момента развития осложнения, и после рентгенологического контроля катетер удалялся.

У 24 (0,55%) больных на следующий день после катетеризации отмечено подтекание лимфы вокруг катетера, что связывают с повреждением лимфатических сосудов, вливающих в правый и левый венозные углы (В. М. Игнатевичус, 1986 и др.). В течение 2–3 суток проводилась смена повязок. Лимфорея прекращалась самостоятельно и каких-либо последствий не имела. Однако при более длительном истечении лимфы существует риск инфицирования мягких

Таблица 32

Осложнения при подключичной катетеризации подключичным доступом (n катетеризаций = 4403)

№ п/п	Характер осложнения	Число случаев		Литературные данные, %
		абс.	%	
1	2	3	4	5
1	Пункция подключичной артерии	28	0,63	0,30–0,50
2	Неудавшаяся пункция	50	1,14	0,50–10,00
3	Смещение катетера в яремную вену	58	1,32	0,10–10,00
4	Травма плечевого сплетения	19	0,43	0,40–0,50
5	Лимфорея в области введения катетера	24	0,55	0,40–0,50
6	Пневмоторакс	7	0,16	0,50–2,00
7	Гемоторакс	–	–	0,80
8	Выпадение катетера	19	0,43	0,50–2,00
9	Тромбирование катетера	18	0,41	до 6,00
10	Аэроаспирация	150	3,41	0,19–12,00
11	Флебиты	38	0,86	0,60–2,00
12	Инфицирование мягких тканей в области катетера	39	0,88	1,00–9,00
13	Гематома	–	–	0,50–5,00
14	Повреждение катетера при эксплуатации (переломы с повреждением стенки)	122	2,77	нет информации
	Итого	572	12,99	1,00–16,7
	Всего проведено катетеризаций	4403	100	–

тканей вокруг катетера, поэтому в этих случаях целесообразно профилактически назначать антисептики и частую смену повязки.

У 19 (0,43%) больных в момент проведения пункции вены появились иррадирующие боли в области лопатки и верхней конечности, что указывает на травмирование пл. brachialis. Боли купировались самостоятельно через 10–30 мин после окончания процедуры.

Смещение катетера во внутреннюю яремную вену, по литературным данным, может достигать до 10% случаев (Р. Ээрола, 1988). В нашей практике подобное произошло в 58 (1,32%) случаях и клинически проявлялось следующими признаками: свободное введение жидкости в катетер, находящийся в вене, и невозможность контрольной аспирации крови по катетеру из вены, медленное поступление жидкости из системы для инфузии при полностью открытом зажиме. ЦВД при этом повышено по сравнению с ожидаемым при данном состоянии гемодинамики. Через несколько часов после катетеризации в области шеи на стороне катетеризации появляется болезненность, а на вторые-третьи сутки появляется отечность мягких тканей. Отмечается болезненность при введении через катетер растворов медикаментов. При изменении положения катетера, его подтягивании на 3–5 см из вены в первые сутки болезненность исчезала. У 38 (0,86%) больных развилась клиническая картина флебита: болезненность по ходу вены, гиперемия кожи, повышение температуры тела. У трех больных отмечено нарушение венозного оттока – тромбофлебит, что потребовало специального лечения.

Опасным осложнением является воспаление мягких тканей вокруг катетера. Их инфицирование встретилось в 39 (0,88%) случаях. Проведенная обработка антисептиками, обкалывание мягких тканей антибиотиками, асептические повязки быстро снимают клинику инфицирования. Возможно, подобное осложнение связано и с активным поведением больных, инфицированием за счет попадания воды на повязку при утреннем и вечернем туалете. Кроме того, причиной может стать мацерация кожи вокруг катетера под лейкопластырной повязкой. Для профилактики осложнения предлагается фиксирование катетера к коже шелковой нитью с наложением асептической повязки (В. М. Гайденок с соавт., 1990). Но наш опыт показывает, что применение такой фиксации катетера не устраняет риска как инфицирования тканей, так и случайного выпадения катетера, произошедшего у наших больных в 19 (0,43%) случаях, что потребовало повторной катетеризации.

При нарушении правил ухода за катетером может произойти его тромбирование. Это осложнение диктует немедленное удаление катетера и повторную катетеризацию, поскольку существует реальная опасность того, что образовавшийся в катетере тромб может попасть в сосудистое русло. Профилактика тромбирования проводится введением «гепаринового замка» после каждого введения раствора медикаментов. Введение 3–5 мл изотонического раствора хлорида натрия с гепарином (5000 ЕД гепарина на 450 мл раствора) является хорошей профилактикой образования тромба в катетере. Следует, однако, помнить, что необходимо соблюдать еще одно неписаное правило: для исключения попадания крови в просвет кончика катетера, находящегося в вене, необходимо попросить больного задержать дыхание на момент герметизации

катетера пробкой. Полагаем, что у 18 (0,41%) наших больных тромбирование катетера произошло вследствие обратного заброса крови.

Наибольший процент осложнений при эксплуатации катетера приходится, по литературным данным, на долю воздушной эмболии – крайне серьезного осложнения из-за непосредственной угрозы жизни больного (А. Г. Магомедов с соав., 1981). В литературе есть данные о 12 % случаев воздушной эмболии – 267 на 2225 катетеризаций (Ц. А. Витенбек, 1985). В некоторых источниках минимальный процент этого осложнения колеблется от 0,19% до 0,9% (Е. М. Блажитко с соавт., 1977; А. Г. Магомедов с соавт., 1981). В нашей практике аэроаспирация произошла в 3,41% – в 150 случаях на 4403 катетеризации. Из них у 97 больных микроэмболия протекала без клинических проявлений. У 41 больного были покашливание, незначительное увеличение частоты дыхания, легкое чувство стеснения за грудиной. Осложнение было под постоянным контролем, но без применения каких-либо дополнительных мер, так как клинические проявления купировались самостоятельно. У 12 больных эмболия была более значительной по объему и привела к выраженному ухудшению состояния: учащенное поверхностное дыхание, тахикардия, боли за грудиной, двигательное беспокойство, снижение артериального давления до 90/60 мм рт. ст., акроцианоз, цианоз губ. У одного из больных были отмечены признаки гемипареза, который быстро купировали. Проведение вспомогательной вентиляции легких кислородовоздушной смесью, внутривенное введение раствора эуфиллина 2,4% 10мл, 30 мг преднизолона, инфузия реополиглюкина 400 мл позволили вывести больных из этого состояния.

Риск воздушной эмболии существует не только при нарушении герметичности пробки катетера или его целостности, но и при удалении катетера, длительно находящегося в тканях (В.Ю. Словентантор, 1984). В нашей практике был единственный подобный инцидент, который описан ниже.

Клинический пример

Больной К.А., 25 лет, с 4.12 по 18.12.1996 г. прошел курс терапии острой фазы опийной абстиненции. По окончании инфузионной терапии катетер был удален из правой подключичной вены. Через 2–3 мин после удаления катетера появилось беспокойство, затрудненное учащенное дыхание, акроцианоз. Одновременно почувствовал слабость в левой верхней и нижней конечностях, онемение верхней конечности. Отмечено снижение мышечной силы. АД снизилось до 90/60 мм рт. ст., ЧСС достигла до 124 уд/мин, ЧД – до 42 в мин. Выражена потливость. Диагностирована воздушная эмболия, произошедшая при удалении катетера. Кожная рана быстро закрыта и сдавлена. Через маску наркозного аппарата больному дан кислород. Внутривенно введено 10 мл 2,4% раствора

зуфиллина, 30 мг преднизолона, проведена инфузия 400 мл реополиглюкина. В течение 30 мин состояние больного нормализовалось. При динамическом наблюдении за больным в течение последующих 24 часов патологических проявлений не выявлено.

Учитывая клиническую картину в данном случае, следует считать, что эмболия легочной артерии сочеталась с эмболией сосудов головного мозга. В литературных источниках встретилось 3 случая описания появления воздушной эмболии при удалении подключичного катетера. Причиной осложнения авторы считают не спавшийся сразу после удаления катетера катетеризационный канал (Н. Т. Приходько с соавт., 1981; В. Ю. Словентантор, 1984), с чем, по-видимому, следует согласиться. В случаях, описанных указанными авторами ранее, не диагностирована эмболия сосудов головного мозга.

В большинстве литературных сообщений о профилактике осложнений, связанных с катетеризацией подключичных вен, даются способы предупреждения именно воздушной эмболии во время проведения катетеризации (И. А. Витенбек с соавт., 1985; В. А. Битунов, Б. О. Полещук, 1987; В. Г. Епифанов, 1988 и др.). Однако, как отмечено выше, риск эмболии существует и во время эксплуатации катетера. Это вызвано тем, что герметичность катетера нарушается при случайном отсоединении пробки (заглушки), повреждении целостности канюли катетера, перелома катетера с нарушением целостности его стенки. Повреждение самого катетера в нашей практике произошло в 122 (2,77%) случаях и потребовало немедленной его замены. Показаниями к повторной катетеризации были осложнения в 5,8% случаев (236 из 4403 катетеризаций): флебиты и инфицирование мягких тканей, спонтанное удаление катетера, его тромбирование, повреждение катетера при эксплуатации. Полагаем, что встречающиеся дефекты катетеров и разгерметизация их в процессе эксплуатации связаны с качеством материала, примененного для изготовления этого изделия, недостаточной конструкторской разработкой герметизирующего приспособления. Материал катетера жесткий, и кончик катетера может травмировать интиму вены, плотно прижимаясь к ней, что увеличивает количество возникающих флебитов. Проблема герметизации решена в катетерах фирмы OHMEDA, где использован надежный герметизирующий замок, перекрывающий просвет катетера. При использовании 246 катетеров этой фирмы, надетых на пункционную иглу, не было ни одного случая разгерметизации и тромбирования катетера. Закрытие просвета катетера надежным герметизирующим замком сразу после введения медикамента без отключения шприца или системы для внутривенных вливаний исключает обратный заброс крови в кончик катетера.

В его просвете остается «гепариновый замок», что исключает тромбирование катетера. При применении катетеров этой модификации не возникало также флебитов внутренней яремной вены.

Отсутствие каких-либо осложнений отмечено при эксплуатации 91 катетера Certofix Mono фирмы «Braun». Катетеризация выполнялась теми же специалистами. Переход на использование качественных катетеров может исключить многие осложнения как при катетеризации центральных вен, так и в период ухода за катетером.

При освоении методики надключичной катетеризации (351 случай) каких-либо преимуществ в процессе эксплуатации катетера не отмечено. В этой группе больных встретились такие осложнения, как пневмоторакс – 3 (0,8%) случая, смещение катетера во внутреннюю яремную вену – 5 (1,3%) случаев, лимфорея – 6 (1,7%) случаев.

Следует также согласиться с литературными данными, что большее количество осложнений встречается в период освоения методики. Накопление опыта в работе, соблюдение всех правил асептики и антисептики, использование качественного материала значительно сокращает количество осложнений, позволяя больным находиться в более комфортных условиях, исключает эмоциональные реакции, что очень важно при работе с нашей категорией больных.

Клиническая сочетаемость инфузионной терапии с ЦХЛБ. Коротко остановимся на состоянии электролитного баланса и кислотно-основного состояния после отмены наркотика у больных со второй стадией опийной наркомании при развитии абстинентного синдрома и динамике показателей этих видов обмена при лечении.

Наш опыт исследования состояния электролитного баланса и кислотно-основного состояния у больных в острой фазе абстиненции показывает, что изучаемые виды обмена подвержены определенным нарушениям и претерпевают изменения в ходе инфузионной терапии по вышеописанной технологии в сочетании с ЦХЛБ (см. таблицы 33–34).

Как видно из представленных таблиц, при поступлении в стационар у больных, имеющих вторую стадию опийной наркомании, отмечался субкомпенсированный метаболический алкалоз, протекающий параллельно с гипокалиемией и гипокальциемией. Контроль этих показателей во время прохождения курса ЦХЛБ выявил, что после 3-го сеанса ЦХЛБ в сочетании с инфузионной терапией, проводимой после сеансов, изменялось взаимоотношение электролитов плазмы. Концентрация калия плазмы имела положительную динамику, достигнув нормопоказателей.

Идентичная динамика отмечена по показателям концентрации кальция плазмы, снижалась плазменная концентрация натрия. Однако избыток основа-

Таблица 33

Показатели основных электролитов плазмы
у больных при лечении острой фазы опиоидного абстинентного синдрома

Показатели	Норма (ммоль/л)	Этапы обследования		
		при поступлении	после 3-го сеанса ЦХЛБ	при выписке
1	2	3	4	5
Натрий плазмы	135-150	148,18±0,71	145,65±0,64	142,67±0,91
Калий плазмы	3,4-5,6	2,99±0,16	3,33±0,21	4,11±0,035
Кальций плазмы	2,0-2,8	1,94±0,073	1,98±0,08	2,04±0,05

Таблица 34

Показатели кислотно-основного состояния у больных
при лечении острой фазы опиоидного абстинентного синдрома

Показатели	Норма	Этапы обследования		
		при поступлении	после 3-го сеанса ЦХЛБ	при выписке
1	2	3	4	5
PH	7,36-7,44	7,451±0,009	7,462±0,008	7,421±0,004
P CO ₂ (мм рт. ст.)	35-45	41,0±1,3	42,07±1,35	40,10±0,89
BE (ммоль/л)	0±0,2	+4,57±0,53	+5,83±0,60	+1,29±0,35

ний (BE) умеренно увеличивался. Это, по-видимому, связано с изменением метаболических взаимоотношений обменных функций организма из-за влияния холинолитика, клинически вызывающего картину «вегетативной бури», и описанного выше его влияния на функциональные системы. Выявленные колебания описываемых показателей могут говорить и о влиянии холинолитической блокады на метаболические реакции.

Лабораторные признаки умеренно выраженного метаболического алкалоза сохранялись и при окончании лечения острой фазы абстиненции, что говорит о необходимости наблюдения за метаболическими изменениями в организме пациентов и на последующих этапах лечения.

Полученные результаты согласуются с имеющимися единичными сообщениями в литературных источниках о нарушении электролитного обмена у больных наркоманией (А. В. Погосов, П. К. Мустафетова, 1998).

Эфферентные методы терапии: плазмаферез, гемосорбция, энтеросорбция. Учитывая, что в патогенезе наркомании и ее осложнений основную роль играет фактор тотальной острой или хронической интоксикации и развитие эндотоксикоза, определенный интерес представляет использование в наркологической практике методов эфферентной терапии – немедикаментозного воздействия на организм для выведения из организма множества эндотоксинов.

Плазмаферез. Центральная холинолитическая блокада, редуцируя проявления абстинентного синдрома, как уже отмечено выше, не может одна решить все проблемы восстановления обменных процессов в организме, нарушенных в результате длительной наркотической интоксикации. Переход «нормы психобиохимической патологии» в «психобиохимическую норму» обменных процессов без поступления наркотиков требует определенного времени. Процессы восстановления длительной генетической памяти, запущенные холинолитической блокадой, тормозятся сохраняющимися в организме продуктами эндогенного токсикоза, что мешает адаптации обменных процессов к условиям работы без наркотического допинга.

Более быстрым и эффективным способом удаления токсинов из организма в данных условиях является плазмаферез.

Плазмаферез позволяет удалить из крови растворенные в ней высокомолекулярные белки, иммуноглобулины разных классов, циркулирующие иммунные комплексы, медиаторы иммунных реакций, белки и пептиды кининобразующей системы, гуморальные алгические вещества. В результате снижается их прямое токсическое влияние на организм. Правда, оставшиеся в тканях токсины поступают в кровеносное русло, что требует повторного их удаления, то есть проведения повторных процедур. Снижение количества токсинов, их перераспределение в тканях после сеанса плазмафереза ускоряет их биотрансформацию и экскрецию.

Неспецифическим положительным влиянием при проведении плазмафереза обладают опосредованные факторы воздействия на функции организма. Этими факторами являются действие гепарина, эксфузия крови, контакт плазменных и клеточных элементов с чужеродной поверхностью экстракорпорального контура, перепады температуры, воздействие света, ионизация белков и клеток крови и др.

Показанием к плазмаферезу является экзо- и эндогенная интоксикация, развивающаяся при хроническом приеме наркотиков.

Технология проведения плазмафереза. Плазмаферез проводится дискретным методом по стандартной методике. Эксфузия крови осуществляется

через подключичный катетер с помощью роликового насоса после предварительного внутривенного вливания гепарина (130–150 ЕД/кг массы тела) в растворе Рингера 500 мл. Кровь в количестве 30% расчетного ОЦК эксфузируется в контейнеры «Гемакон 500/300». Количество эксфузированной плазмы составляет 700–900 мл. Сеансы плазмафереза проводятся через 1–2 дня в перерывах между сеансами ЦХЛБ. За курс (3–4) сеанса удаляется 2,5–3,5 л плазмы. Восполнение ОЦК проводится раствором Рингера и 5% раствором глюкозы. Объем введенных растворов соотносится к объему удаленной крови как 1,5 (2): 1, что позволяет сохранить стабильными показатели артериальной гемодинамики и поддерживать ЦВД на уровне 20–40 мм вод. ст.

Клинические эффекты плазмафереза в сочетании с ЦХЛБ. Включение сеансов плазмафереза в комплексную терапию острых проявлений абстинентного синдрома выявило уменьшение потребности в анальгетических и седативных средствах, отмечено улучшение общего состояния. У больных с малыми сроками наркотизации отмечалось значительное ослабление абстинентной симптоматики уже после 1–2 сеансов плазмафереза.

Целенаправленный анализ клинического эффекта плазмафереза в сочетании с ЦХЛБ (между ее сеансами) включал 45 больных опийной и героиновой наркоманией во II ст. заболевания в возрасте 20–35 лет. Суточная доза наркотика составляла от 0,5 до 5 г, стаж наркотизации – от 6 мес. до 8 лет. Прослежена динамика лабораторных биохимических анализов (общий, прямой и непрямой билирубин, осадочные сулемовая и тимоловая пробы).

У 27 (60%) больных после проведения 3–4 сеансов плазмафереза произошло умеренное снижение общего билирубина с 12,1 ммоль/л до 11,4 ммоль/л, сулемовая проба осталась практически на исходном уровне (с 2,05 см³ до 1,98 см³), несколько уменьшился показатель тимоловой пробы (с 4,89 ЕД до 3,7 ЕД). У всех больных отмечено улучшение общего состояния, исчезли типичные абстинентные жалобы, улучшился аппетит.

У 11 (24%) больных отмечено клиническое улучшение состояния. Больные не предъявляли жалоб, говорили о хорошем самочувствии, однако лабораторные данные не претерпели существенных изменений. У этой группы больных в анамнезе за 6 месяцев до госпитализации был выявлен вирусный гепатит В или СС.

У 7 (16%) больных лабораторные показатели и клинические проявления по сравнению с исходными данными не изменились. Сохранялись вегетососудистые нарушения, психопатологическая симптоматика, во время сеанса плазмафереза происходило усиление болевой симптоматики, в вечернее время отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных величин. Эти больные

принимали наркотики более 5 лет, и доза наркотика составляла более 5 г. Всем была дополнительно назначена энтеросорбция в течение 3–5 дней.

Усиление болевого синдрома у 16% наблюдаемых больных непосредственно после эксфузии крови во время проведения сеанса плазмафереза мы связываем с нарушением микроциркуляции в период эксфузии и с удалением части эндогенных опиоидов с эксфузируемой кровью. Болевой синдром, развившийся во время сеанса плазмафереза, затрудняет проведение процедуры в связи с двигательным и эмоциональным беспокойством больного. Коррекция поведения больного, купирование болевых ощущений при этом были проведены с помощью эпидуральной блокады, эффективно устраняющей моторное и эмоциональное беспокойство больного. Описание методики проведения плазмафереза в сочетании с эпидуральной блокадой идентично сочетанию гемосорбции с эпидуральной блокадой и описано ниже.

Положительное корригирующее влияние плазмафереза на общее состояние больных наркоманией вкупе с положительной динамикой лабораторных данных у 84% больных позволяет говорить о необходимости включения метода в комплекс лечения больных в острой фазе абстиненции.

Гемосорбция. По мнению ряда авторов, гемосорбция является одним из наиболее эффективных способов купирования морфинной абстиненции (М. В. Игельник, 1987; Э. А. Бабаян, М. Х. Гонопольский, 1990; В. В. Дунаевский, В. Д. Стяжкин, 1990; Н. А. Смагин и соавт., 1996) и расценивается как метод выбора, особенно в случаях тяжелой сочетанной соматической патологии у больных наркоманией (А. К. Погосов, 1990; В. В. Кирковский с соавт., 1997 и др.). Но наряду с этим в литературе стали появляться сообщения об отрицательном действии непосредственного контакта сорбентов с кровью и лимфой.

Мы считаем, что экстренная дезинтоксикация в острой фазе опийного абстинентного синдрома показана больным со стажем наркотизации более 5 лет и дозой героина более 3 г или при приеме кустарно приготовленных наркотиков. Такая дезинтоксикация может быть осуществлена с помощью плазмафереза или гемосорбции. Но для эффективной дезинтоксикации может потребоваться не один сеанс плазмафереза, а это удлиняет сроки ремиссии при абстиненции. Удаление плазмы при проведении плазмафереза, сопровождающееся элиминацией и нетоксичных продуктов, необходимых больному, может усугубить состояние больного при острых проявлениях абстиненции. Использование же в этом случае энтеросорбента удлиняет период дезинтоксикации.

Гемосорбция применяется нами для срочной немедикаментозной дезинтоксикации. Но она может стать эффективной, если будет проведена в «комфор-

тных» условиях и с фильтрацией крови через сорбенты в объеме не менее объема циркулирующей крови. При этом проявляется положительный эффект гемосорбции – удаление из организма накапливающихся в нефизиологических концентрациях промежуточных и конечных продуктов обмена, оказывающих токсическое влияние на функцию различных органов и систем. К положительным эффектам гемосорбции относятся воздействие на иммунный статус и усиление антиоксидантной активности организма, повышение чувствительности больных к лекарственным препаратам. «Комфортные» условия создаются эффективным обезболиванием, позволяющим исключить двигательное и эмоциональное беспокойство больного во время сеанса гемосорбции. Достигается это эпидуральной блокадой, представленной в технологии проведения гемосорбции.

Показание к проведению гемосорбции – острый абстинентный синдром, сопровождающийся токсическим гепатитом с выраженными клиническими проявлениями и подтвержденным лабораторными данными, ультразвуковым исследованием (увеличение размеров печени, диффузные нарушения ее структуры, наличие прямого билирубина в сыворотке крови более 4 ммоль/л, тимоловая проба более 8 ЕД).

Технология проведения гемосорбции. ГС проводится маятниковым способом через подключичный катетер. Считаем, что катетеризация второй подключичной (или бедренной) вены при «сожженных» периферических венах не показана и усложняет методику. При дополнительной катетеризации вен увеличивается риск развития технических осложнений при постановке катетера, удлиняется продолжительность гемосорбции, увеличивается опасность инфицирования вен, сохранение которых так важно для последующих процедур. После проведения сеанса гемосорбции в связи с гепаринизацией крови возможно кровотечение из тканей, поврежденных при катетеризации.

Эксфузия крови осуществляется роликовым насосом. Гепаринизация крови проводится из расчета 130–150 ЕД/кг. Продолжительность сеанса составляет 90–120 мин. Фильтрация крови идет через одну-две колонки сорбента (СУМС-1 или др.) со скоростью 80–100 мл/мин. Многоходовый щелевой фильтр мы заменяем фильтром из системы переливания крови, что исключает употребление материалов, требующих санитарной обработки из-за повторного использования. Исключается опасность развития пирогенных реакций и перекрестного инфицирования больных.

Перед началом процедуры для профилактики гемодинамических нарушений проводится восполнение ОЦК внутривенным введением 0,5–1,0 л плазмозаменителей. При величине ЦВД ниже +20 мм вод. ст. объем инфузии увеличивается до 1,5 л (раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, реополиглюкин). Вслед за гепаринизацией осуществляется эксфузия крови. Кровь поступает через ге-

мосорбент в резервуар, после заполнения которого эксфузия прекращается, и сорбированная кровь струйно вводится больному. Когда сорбированная кровь введена в кровеносное русло, вновь проводится забор крови в резервуар. Последующая эксфузия крови осуществляется с одновременным капельным введением гепарина для профилактики «спекания» сорбента. Объем сорбированной крови достигает 1,0–1,5 объема расчетного ОЦК.

В острой фазе абстинентного синдрома у больных с высокими дозами наркотика в анамнезе могут резко усиливаться болевые ощущения во время сеанса гемосорбции. Последнее обстоятельство усложняет проведение сеанса. Больной становится малоуправляемым, неконтактным. В связи с этим некоторыми авторами рекомендуется проведение «малой гемосорбции» – 4–6 сеансов – с начальным объемом сорбируемой крови в 200 мл. При последующих процедурах объем увеличивается до 750 – 1000 мл (О. С. Слабунов с соавт., 1998). По нашим наблюдениям, первичная сорбция большего объема крови более эффективна. Поэтому «комфортные» условия таким больным во время гемосорбции мы создаем, по показаниям, эпидуральной блокадой (о показаниях к применению эпидуральной блокады см. главу 10).

Авторский вариант проведения гемосорбции на фоне эпидуральной блокады. Срочные сеансы гемосорбции по описанной выше методике потребовались 7,8% больных и проводились также на фоне терапевтического комплекса, используемого в нашей клинике. Это были больные со стажем наркотизации 8–15 лет и высокими дозами наркотика. По результатам ГС отмечен непосредственный клинический эффект, выражающийся в редукции симптомов физической зависимости.

Для обеспечения полноценной гемосорбции ее проведение уже на первом сеансе было осуществлено на фоне эпидуральной блокады (патент KG №234, 1998 г.).

Эпидуральная блокада, устраняя болевые ощущения, позволяет провести сеанс ГС в спокойной обстановке, улучшает состояние больного уже после 1–2 процедур. Подробно технология эпидуральной блокады представлена в нижеприведенном клиническом примере.

Клинический пример

Больной С., 43 года, масса тела 85 кг, поступил на стационарное лечение 10.05.1997г. Из анамнеза известно, что стаж наркотизации 18 лет. Наркотики начал употреблять с 25-летнего возраста. Через 1,5 года эпизодического приема перешел на систематический прием ханки. Суточная доза препарата в последние 6 мес. составляла 6 г сухого вещества. Поступил в состоянии третьей фазы абстинентного синдрома. Последний прием наркотика (1,5 г) был за 48 часов до поступления.

Объективно: при поступлении больной жалуется на усиливающиеся болевые ощущения в поясничной области, суставах, мышцах, костях нижних конечностей, боли в животе, чихание, слезотечение. Беспокоен. Эмоционально и двигательно возбужден. Больному проведена катетеризация подключичной вены справа и катетеризация эпидурального пространства в промежутке между остистыми отростками L1–L2 позвонков. После внутривенного введения 800 мл раствора Рингера и 400 мл 5% раствора глюкозы и стандартного купирования абстинентных проявлений больной взят на сеанс гемосорбции. Проведен контроль показателей гемодинамики, подключена система для гемосорбции, и после гепаринизации начат сеанс сорбционной терапии. Через 15 мин от начала эксфузии крови больной стал проявлять беспокойство, появились жалобы на нарастающие неприятные ощущения в поясничной области и крупных суставах, мышцах. Попытка встать, изменить положение тела. В эпидуральное пространство введено 10 мл 2% раствора лидокаина. Через 8 мин жалобы прекратились. Больной спокоен, в полном контакте. Сеанс гемосорбции прошел спокойно. Гемодинамика стабильная. Исходное АД составляло 120/80 мм рт. ст., после эксфузии крови и в конце сеанса – 115/75 мм рт. ст., ЧСС – 96–82–84 уд/мин, ЧД – 26–22–24 дых/мин соответственно. За время сеанса проведена сорбция 4,2 л крови. Больной контактен, самостоятельно двигается. Ночь после гемосорбции провел спокойно. На следующий день отмечено улучшение общего состояния. Проявления абстинентного синдрома редуцируются.

Сочетанное применение гемосорбции и эпидуральной блокады с последующим проведением плановой длительной эпидуральной блокады позволяет создать «комфортные условия» для подобных больных, уменьшить эмоциональную напряженность, исключить компульсивное влечение. К этому следует добавить экономический эффект предлагаемого способа за счет снижения до минимума числа сеансов ГС, что позволяет экономить системы для переливания крови и фармакологические средства.

Энтеросорбция. Наиболее простым и безопасным сорбционным методом для применения в клинике является энтеросорбция. По литературным данным, она дает положительные результаты, близкие к результатам гемосорбции (В. Г. Николаев, 1982; Н. А. Беляков, 1991). Кроме детоксикационного эффекта подтвержден феномен повышения чувствительности организма к последующей лекарственной терапии (А. К. Ровина, 1995).

Изучение эффективности энтеросорбции как экспериментально, так и в клинике (Ж. Б. Назаралиев, 1998), подтвердило отмечаемые в литературных источниках положительные результаты данной методики.

В работе использовался углерод-минеральный сорбент СУМС-1. Особенностью его воздействия является индифферентность к витаминам и отсутствие влияния на водно-электролитный баланс. Кроме того, СУМС-1 «работает» на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, в отличие от активированного угля, который «работает» только в верхних отделах кишечника. Принятый внутрь сорбент может снизить активность иммунологической дозы аллергической реакции, поглотив аллерген или гаптен, предупредить взаимодействие с антителами и предотвратить или замедлить образование комплекса антиген-антитело и дальнейшую активацию протеолитических ферментов, дегрануляцию тучных клеток, распад базофилов и тромбоцитов. Связывание микробов и их токсинов компенсирует недостаточность местной иммунной защиты, предотвращает повреждение эпителия кишечника (В. Г. Николаев и соавт., 1983; В. Х. Габитов и соавт., 1995; Р. Р. Бадронов, 1996).

Удаление энтеросорбентом токсических веществ, образующихся в самом кишечнике и экскретирующихся кишечной системой, предотвращает зашлаковывание организма, оказывает положительное действие, прежде всего на печень, улучшая ее функциональное состояние (В. Ю. Череминский, 1995).

Клинические эффекты энтеросорбции. Учитывая важность сорбционных методов дезинтоксикации при острой фазе абстиненции и недостаточную изученность влияния энтеросорбции на морфологические и лабораторные характеристики острой фазы опийного абстинентного синдрома, мы провели экспериментальные и клинические исследования.

Полученные нами при экспериментальных исследованиях данные показали эффективность использования энтеросорбента при включении его в схему лечения наркозависимых экспериментальных животных (Ж. Б. Назаралиев, 1997).

В работе использовали 25 беспородных крыс-самцов с массой тела 180–200 г, содержащихся на стандартной диете. В качестве наркотического средства использовался 1% раствор морфина, который вводился 20 животным внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг ежедневно в течение 20 дней. 10 из них, начиная с 14 дня эксперимента, через специальную пищеводную канюлю ежедневно вводился энтеросорбент СУМС-1 из расчета 1 г/кг. На 20-е сутки опыта все животные декапитировались. 5 крыс были контрольными (интактными). В качестве исследуемого материала использовалась печень как полифункциональный орган, являющийся «химической лабораторией» организма. Образцы брали из центральной доли печени. Подготовка для трансмиссионных ультраструктурных исследований проводилась по общепринятым методикам.

Полученные результаты. Ультраструктурные изменения в 1-й группе животных (чистая морфинная интоксикация) характеризовались нарушением бе-

локсинтезирующей и внешнесекреторной функций гепатоцитов с проявлением определенной гетерогенности.

Во 2-й группе животных, которым на фоне морфинной интоксикации вводился энтеросорбент СУМС-1, зональная гетерогенность печеночного ацинуса проявлялась в еще большей степени. Так, если в зоне триад в 1-й группе отмечалось уменьшение численной плотности прикрепленных рибосом и значительное увеличение гликогена, то в этой же зоне во 2-й группе опытов достоверно от контроля отличалось только количество гликогена.

Если в 1-й группе опытов в перивенулярной зоне все изменения в гепатоцитах носили деструктивный характер, то во 2-й группе отмечалось усиление пластических процессов в клетках.

Таким образом, применение углерод-минеральных сорбентов в комплексном лечении наркоманий предотвращает токсическую гибель гепатоцитов и способствует ускорению регенераторных процессов, в особенности наиболее уязвимых перивенулярных зон печеночного ацинуса.

Учитывая основную роль печени в обезвреживании токсинов как экзогенного, так и эндогенного происхождения, был проведен анализ динамики лабораторных показателей у больных наркоманией при проведении им курса энтеросорбции.

Выяснилось, что у больных при исходной гипопроотеинемии после курса сорбционной терапии показатель общего белка плазмы увеличился. У больных с нормо- и гиперпротеинемией общий белок плазмы оставался в пределах исходных величин. Аналогичная динамика отмечалась и со стороны β -глобулинов. Что же касается α -глобулинов, то ни в одной из групп статистически достоверной разницы по сравнению с контролем не отмечалось. Наблюдаемое у больных наркоманией увеличенное содержание γ -глобулинов в результате энтеросорбционной терапии имело тенденцию к снижению, а сниженное количество альбумина и соответственно коэффициента α/γ , наоборот, увеличивалось.

Надо полагать, что включение в комплекс лечебных мероприятий энтеросорбционной терапии в течение 7 дней недостаточно для полноценного восстановления белоксинтезирующей функции, хотя положительная тенденция имеет место, в частности по показателю белка. В то же время необходимость дезинтоксикации несомненна, поскольку в контрольной группе, где лечение проводилось без применения энтеросорбента, динамика показателей (по количеству общего белка, альбумина и α -глобулина) при поступлении и после проведенного лечения полностью отсутствует.

При лечении острой фазы абстиненции выявлено модулирующее влияние энтеросорбента на динамику β -глобулинов. Отмечено увеличение ЦИК до

нормальных величин и нормализация иммуноглобулина М. Количество γ -глобулинов имело тенденцию к снижению, но оставалось повышенным, что по-видимому, связано с малым сроком терапевтического курса, если учесть, что период полураспада γ -глобулинов составляет 20–30 дней. Увеличенный почти на 50% у больных опийной наркоманией показатель иммуноглобулина G ($21,4 \pm 3,7$ г/л) при включении в курс лечения энтеросорбента снижается почти до нормальной величины ($17,99 \pm 4,5$ г/л). Более быстрое восстановление иммуноглобулина М по сравнению с иммуноглобулином G может быть связано с клеточной рецепцией.

Важным показателем активности патологического процесса в печени является содержание ферментов – индикаторов цитолитического синдрома аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). По результатам наших исследований, для II стадии опийной наркомании характерна слабовыраженная гиперферментемия по АСТ и АЛТ примерно в равной степени. Комплекс традиционных лечебных мероприятий не влияет на ферментативную активность, а дополнительное подключение энтеросорбционного дренажа (СУМС-1) возвращает уровень АСТ и АЛТ к нормальным показателям.

Анализ показателей мезенхимально-воспалительного синдрома свидетельствует о том, что для опийной наркомании II стадии наиболее характерно незначительное возрастание показателя пробы Таката-Ара.

В условиях традиционного лечения показатели сулемовой пробы и пробы Таката-Ара остаются на прежнем уровне. Тимоловая проба имеет тенденцию к снижению. При включении в комплексную терапию энтеросорбции показатель сулемовой пробы повышается до нормального уровня, а тимоловой – снижается, но остается выше нормальной величины. Проба Таката-Ара сохраняет высокие показатели.

Простота метода, однако, имеет и свои недостатки. Необходим неоднократный пероральный прием препарата в течение дня больным, находящимся в беспокойном, возбужденном состоянии, негативно реагирующим на «неприятный черный порошок», прием которого у многих больных вызывает рвотный рефлекс. Данное обстоятельство является причиной преждевременного прекращения проведения энтеросорбции и ее неполноценного эффекта.

Учитывая вышеизложенное, мы остановились на экстракорпоральных методах дезинтоксикации – плазмаферезе и гемосорбции. Оба метода применяем в первые дни пребывания больного в стационаре, после первого или второго сеанса ЦХЛБ для удаления токсинов и снижения фармакологической нагрузки на печень, а также для стимуляции гормональной и иммунной систем.

Другие немедикаментозные методы в сочетании с ЦХЛБ при терапии острой фазы опийной абстиненции

Гипербарическая оксигенация (ГБО) в комплексном лечении острой фазы опийного абстинентного синдрома. Эндогенный токсикоз больных наркоманией, как мы уже отмечали, сопровождается развивающейся кислородной недостаточностью. Острая фаза опийного абстинентного синдрома протекает на фоне токсического гепатита, токсического нефрита, токсико-гипоксической энцефалопатии с нарушением сосудистой регуляции. Параллельно с этим развиваются повышенный тонус мышц и сосудистый спазм. Вместе взятое создает выраженное нарушение кислородообеспечения тканей организма больного. Ткани находятся в состоянии кислородной и энергетической недостаточности. Нарушается тканевое дыхание, развивается гипоксия.

Гипоксические повреждения тканей в острой фазе абстиненции влекут за собой развитие метаболических нарушений, энцефалопатии, гипоксического повреждения внутренних органов с нарушением их функций. Периферические эффекты атропина во время проведения ЦХЛБ: артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ – при недостаточной или неэффективной коррекции могут усилить дефицит кислородообеспечения тканей и органов, что может усугубить нарушения кислотно-щелочного состояния, электролитного баланса и других видов обмена. В связи с этим патогенетически обоснованным является назначение сеансов ГБО (Н. М. Епифанова, 1995 и др.).

Как показали исследования многих авторов, при используемых режимах ГБО (избыточное давление в барокамере до 1,0 атмосферы) происходит уменьшение количества продуктов перекисного окисления липидов. Парциальное давление кислорода в ткани увеличивается, что активизирует систему защитных оксидантов (О. А. Вартанян с соавт., 1989), недостаточность которой при гипоксии ведет к повышению продуктов перекисного окисления в эритроцитах крови, что может быть причиной окислительного разрушения клеток (Е. Е. Дубинина с соавт., 1989).

Гипербарический кислород следует рассматривать как регулятор внутриклеточных функционально-метаболических систем, обеспечивающих адаптацию биологических процессов в условиях патологии. Обнаружено усиление реакции клеток печени при проведении ГБО у больных с токсическим гепатитом. Происходит ограничение участков некроза печени, уменьшается дистрофия. Такие же процессы происходят в миокарде и других тканях, испытывающих недостаток в кислородоснабжении.

Кислород, поступающий в организм под избыточным, по сравнению с ат-

мосферным, давлением, обеспечивает высокий уровень клеточного дыхания в мозге, в других тканях организма. При этом повышается активность ключевых ферментов дыхательной цепи. Под влиянием ГБО уровень свободных сульфгидрильных групп в мозге, миокарде и печени возвращается к физиологическому, содержание свободных радикалов в мозге и миокарде нормализуется, повышается степень окислительного фосфорилирования и стимулируется энергообразование в головном мозге, сердце и печени, несмотря на значительные циркуляторные расстройства в органах. ГБО мобилизует многие системы метаболической дезинтоксикации при гипоксии, в частности, стимулирует метаболические системы защиты мозга, сердца, печени и почек от токсического воздействия аммиака при нарушении кровоснабжения органов. При токсическом гепатите на фоне ГБО исследователями обнаружено усиление регенеративных реакций.

Являясь общебиологическим фактором жизнедеятельности организма, адекватная кислородная обеспеченность может вызвать поливалентный нормализующий эффект в различных органах и системах. Однако обычными методами кислородной терапии не всегда удается ликвидировать гипоксию и получить желаемый результат. В связи с этим большое внимание уделяется возможностям ГБО.

Показаниями к применению ГБО в острой фазе опийного абстинентного синдрома, по нашему мнению, являются:

- острые проявления абстинентного синдрома при отсутствии ЛОР-патологии;
- токсико-гипоксическая и посттравматическая энцефалопатия;
- хронический токсический гепатит;
- постинъекционные инфильтраты и абсцессы;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хронический гастрит;
- хронический бронхит.

Основными противопоказаниями к сеансу ГБО у наших больных являются клаустрофобия, нарушение носового дыхания, отечность слизистых носоглотки, ринорея. Такие противопоказания, как диспептические нарушения, являются относительными, и сеансы ГБО могут быть продолжены после их коррекции.

Такие противопоказания, как эпилепсия, воспалительные заболевания ЛОР-органов, наличие полостей в легких, бронхолегочные свищи, туберкулез, не рассматриваются, поскольку они являются одновременно противопоказаниями к госпитализации в стационар Центра.

Технология проведения сеанса ГБО. Сеанс ГБО проводится в гипербарической барокамере БЛКС-303 МК. При подготовке больного к сеансам ГБО тщательно изучаются результаты клинико-биохимического обследования, соби-

рается анамнез, выявляются жалобы, сопутствующие заболевания, могущие дать осложнения в течение проведения сеанса ГБО: заболевания ЛОР-органов, диспептические расстройства, частые позывы к мочеиспусканию, клаустрофобия. Психотерапевтическая подготовка состоит в объяснении больному полезности проводимой терапии, а также условий проведения сеанса.

Сеанс ГБО состоит из трех нижеперечисленных этапов

Компрессия – герметизация и повышение давления в барокамере. Скорость компрессии 0,05–0,15 атм/мин. Длительность компрессии 10–15 мин. Величина избыточного давления 0,5–1,0 атм.

Изопрессия – этап стабилизации и экспозиции давления в барокамере. Средняя продолжительность этапа 30–60 мин. Контроль состояния больного проводится через иллюминаторы и с помощью селектора. Контакт с больным позволяет провести вербальную коррекцию его поведения. Однако при появлении беспокойства, эмоционального возбуждения сеанс прекращается.

Сеанс должен быть прекращен, если появляются болевые ощущения в области фронтальных, гайморовых пазух, барабанных перепонок. Эти явления – следствие отека слизистых верхних дыхательных путей при абстиненции.

Декомпрессия. Давление в барокамере постепенно снижается с той же скоростью, что и при компрессии. Длительность этапа 10–15 мин.

Общая продолжительность сеанса ГБО составляет 40–60 минут. Длительность курса зависит от выраженности абстинентной симптоматики и составляет 3–7 сеансов.

Клинические эффекты ГБО. 89,3% больных в острой фазе абстиненции, пролеченных в стационаре МЦН, прошли курс ГБО, который начинался после 2–3 сеансов ЦХЛБ. К этому моменту уменьшалась отечность слизистых верхних дыхательных путей, восстанавливалось носовое дыхание. ГБО проводилась в промежутках между сеансами центральной холинолитической блокады.

У 6,8% больных сеансы прекращались в связи с беспокойным поведением в барокамере, вызванном невозможностью больного длительно находиться в вынужденном положении. 3,5% из них отказались от дальнейшего проведения сеансов ГБО.

У 3,9% больных на 1-м сеансе появились боли в области фронтальных пазух, что было расценено как сохранение отека слизистых верхних дыхательных путей. Сеансы были прекращены, назначена противоотечная терапия. Курс ГБО продолжен через 2–3 дня после первого сеанса и закончен без осложнений.

Клинически выраженный эффект ГБО отмечен у больных с сопутствующей патологией. У 8 больных наркоманией, с сопутствующей язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, исчезли тошнота, боли в эпигастриальной области.

У больной К., 20 лет, поступившей на лечение в МЦН, в процессе подготовки к проведению сеансов ЦХЛБ была выявлена кровоточащая язва желудка. Больная переведена в хирургическое отделение, где ей произведена резекция 2/3 желудка. В постоперационном периоде в процессе комплексного лечения наркомании в нашем стационаре ей было проведено 10 сеансов ГБО. Больная отправлена в лечебный отпуск без каких-либо жалоб.

У 11 больных с инфицированными ранами после вскрытия постинъекционных абсцессов, возникших в результате подкожного или внутримышечного введения наркотиков, отмечено быстрое очищение ран и активная регенерация тканей.

У больных, перенесших в прошлом неоднократные черепно-мозговые травмы и страдающих головными болями, жалобы на головную боль исчезали после 3–5 сеансов ГБО.

Приведенные клинические наблюдения отражают положительное влияние ГБО, включенной в комплексную терапию острой фазы опийного абстинентного синдрома, и диктуют использование этого метода при сопутствующей патологии, сопровождающейся кислородным дефицитом.

Транскраниальная электростимуляция (ТКЭС) в комплексном лечении острой фазы опийной абстиненции. Восстановление функций центральной нервной системы, нормализация вегетосоматических расстройств и ослабление болевого синдрома могут быть усилены включением в комплексную терапию ТКЭС. Другие названия методики: центральная анальгезия, транскраниальная анальгезия, трансцеребральная чрезкожная электростимуляция, чрезкожная транскраниальная электрическая стимуляция антиноцептивной системы мозгового ствола, центральная электронейрорегуляция (Э. М. Каструбин, 1994).

На фоне развивающихся вегетосоматических, психопатологических симптомов в острой фазе абстиненции положительные факторы транскраниальной электростимуляции имеют патогенетическую направленность. К ним относятся: противоболевой и успокаивающий эффекты; восстановление нарушенных процессов саморегуляции в ЦНС; нормализация гормональной системы; улучшение показателей внешнего дыхания; улучшение функционального состояния сердечной мышцы; ослабление психоэмоционального стресса; регулирование вегетативных нарушений (нормализация АД, ЧСС, восстановление работоспособности, купирование общей слабости, быстрой утомляемости, неустойчивого настроения, раздражительности, головной боли, нарушения сна); улучшение внимания, памяти, мышления, улучшение координации движений. Перечисленными положительными факторами определяются и показания к проведению сеансов транскраниальной электростимуляции.

Показаниями к проведению ТКЭС при развившемся абстинентном синдроме являются: эмоциональное напряжение больных; алгические проявления абстинентного синдрома; расстройство сна; адаптивные проявления, вызванные преодолением нескольких часовых поясов из-за расстояния от места жительства до МЦН, а также метеотропные реакции при резкой смене погодных, климатических условий, поясного времени, устранение связанных с этим функциональных вегетативных и сосудистых нарушений.

Противопоказания к проведению ТКЭС: резко выраженное субъективное негативное отношение к процедуре; перенесенные тяжелые черепно-мозговые травмы; повышенное внутричерепное давление; непереносимость электропроцедур; отсутствие эффекта после 3–4 процедур; наличие воспалительных очагов в области наложения электродов.

Технология проведения ТКЭС аппаратом ЛЭНАР. Для проведения этой методики мы пользуемся аппаратом ЛЭНАР-2. Аппарат формирует выходной сигнал в виде периодической последовательности однополярных прямоугольных импульсов. Частота следования импульсов до 1000 Гц, длительность импульсов – 0,25 мс и 0,75 мс, длительность сеанса – 40 минут. Отрицательный электрод (катод) располагается в области надбровных дуг билатерально. Положительный (анод) – ретромастоидально также с обеих сторон. Электроды фиксируются эластическим оголовьем. Воздействие проводится прямоугольными импульсами. Значение тока при этом составляет 0,8–1,5 мА.

Предварительно готовят прокладки из 15–20 слоев марли, которые не должны значительно превышать площадь электродов. Прокладки должны быть влажными на протяжении всего воздействия импульсными токами. С этой целью их смачивают обычной водой, а при сеансах в течение 2–3 часов используют 4–5% содовый раствор. Электроды через прокладки должны плотно прилегать к коже, но не вызывать неприятных ощущений. Категорически запрещается накладывать электроды на глаза пациента. Необходимо проинструктировать пациентов о том, что в области наложения электродов некоторое время может ощущаться покалывание, которое устраняется после увеличения частоты следования импульсов или уменьшения амплитуды импульсов. Жжения и сжатия в области наложения электродов ощущаться не должно. Важно объяснить пациенту, что расслабление, снятие напряжения и обезболивание являются главной лечебной особенностью процедуры, а при выраженной электромиорелаксации и анальгезии может наступить сон.

После подключения электродов предварительно выставляются частота следования импульсов до 150–200 Гц, а длительность импульсов – до 0,12–0,20 мс. При этом избирается режим переменной скважности, который позво-

ляет увеличить среднее значение тока в цепи пациента за счет плавной и независимой регулировки частоты следования и длительности импульсов. Последовательно увеличивая частоту следования импульсов и выходное напряжение, добиваются максимально переносимых больным значений тока. Среднее значение тока в цепи пациента может быть увеличено и путем регулировки частоты следования импульсов до 1000–1500 Гц без увеличения выходного напряжения. Через 20–30 минут после начала воздействия отключают дополнительную постоянную составляющую.

При снижении сопротивления кожи в точках наложения электродов возможно незначительное спонтанное увеличение среднего значения тока. Во время лечебных режимов воздействия не рекомендуется использовать среднее значение тока свыше 3,0 мА. При необходимости ограничить среднее значение тока уменьшают выходное напряжение, а при углублении воздействия увеличивают среднее значение тока до 1,4–3,0 мА путем регулировки частоты следования импульсов при длительности импульсов 0,15–0,20 мс. Для усиления обезболивающего эффекта может быть использован режим постоянной скважности. При постоянной скважности не используется регулировка длительности импульсов, увеличение частоты следования импульсов не приводит к изменению среднего значения тока. Глубина этого воздействия определяется увеличением выходного напряжения. Критерием достижения клинического эффекта являются признаки электротранквилизации и лечебного уровня общей электроанестезии. Эта симптоматика появляется через 10–20 мин после установления необходимой величины среднего значения тока (0,8–1,2 мА – режим лечения, 1,5–3,0 мА – режим обезболивания) и характеризуется уменьшением эмоционального напряжения, снятием чувства страха и тревоги, появлением ощущения тепла в конечностях, порозовением кожных покровов, расслаблением мышц, уменьшением болевых ощущений. В результате снижения реакции на внешние раздражители может наступить дремотное состояние. По мере усиления эффекта транквилизации отмечается стабилизация показателей пульса, дыхания, артериального давления. Прекращение процедуры проводится путем плавного уменьшения амплитуды выходного напряжения, установкой всех регулирующих ручек в крайнее левое положение, выключением аппарата.

Клинические эффекты ТКЭС. Указанные эффекты ТКЭС, по мнению исследователей, являются результатом увеличения в плазме крови концентрации эндогенных опиоидов, которая резко снижена вследствие экзогенного поступления опиатов в организм (Ф. Теннант, 1997 и др.). ТКЭС стимулирует структуры антиноцицептивной системы (дорсомедиальное ядро гипоталамуса, околоводопроводное серое вещество, ядра шва). При этом активируются опиоидные

механизмы это
в плазме и лик
др., 1984; Л. Н.
В нашей к
комплекс у 109
Клиничес
по показателя
также по дина
Показате
стью. Исходн
111,6±3,7 мм р
ляли – 107,4±
92,8±1,9 уд/м
ставляла – 22
простых клин
ТКЭС, во вре
Общее состо
Как вид
ТКЭС находи
Эмоцио
дов на голо
котизации б

Общее состо	
1	Сон
2	Периодиче
3	Психо- и
4	Снижение
5	Выраженн
6	перед сеа
7	Появилас
8	Состояни
	Итого

механизмы этой системы, увеличивается концентрация эндогенных опиоидов в плазме и ликворе экспериментальных животных и человека (М. И. Кузин и др., 1984; Л. Н. Айрапетов и др., 1985; С. В. Бадиков и др., 1989 и др.).

В нашей клинической практике ТКЭС была включена в терапевтический комплекс у 1098 больных, которым проведено 6215 сеансов.

Клинический эффект ТКЭС в комплексном лечении был проанализирован по показателям АД, ЧСС, ЧД, по клинической картине состояния больных, а также по динамике влияния на ночной сон.

Показатели артериальной гемодинамики и дыхания отличались стабильностью. Исходные величины СД и ДД равнялись в среднем соответственно $111,6 \pm 3,7$ мм рт. ст. и $66,0 \pm 2,1$ мм рт.ст. По окончании сеанса эти величины составляли – $107,4 \pm 2,9$ мм рт.ст. и $65,2 \pm 1,8$ мм рт.ст. Исходно ЧСС была в пределах $92,8 \pm 1,9$ уд/мин, по окончании сеанса – $84,4 \pm 1,7$ уд/мин. ЧД соответственно составляла – $22,6 \pm 0,8$ дых/мин и $20,2 \pm 0,5$ дых/мин. Положительная динамика этих простых клинических показателей указывает на позитивное воздействие сеанса ТКЭС, во время которого больные находились в состоянии сна или релаксации. Общее состояние больных во время сеанса ТКЭС отражено в таблице 35.

Как видно из приведенной таблицы, 94,52% больных во время сеанса ТКЭС находились в состоянии сна (27,1%) или выраженной релаксации (67,4%).

Эмоциональное напряжение – негативная реакция на наложение электродов на голову – наблюдалось на 89 сеансах (1,4%) у больных со стажем наркотизации более 8 лет в возрасте 35 лет и старше, у которых отмечено замед-

Таблица 35

Общее состояние больных (n=1098) во время сеансов ТКЭС (n=6215)

№ п/п	Состояние больного	Количество сеансов		Всего
		абс.	%	%
1	2	3	4	5
1	Сон	1684	27,1	94,5
2	Периодический сон	2692	43,3	
3	Психо- и миорелаксация	1497	24,1	
4	Снижение интенсивности головной боли	198	3,2	5,5
5	Выраженное эмоциональное напряжение перед сеансом	89	1,4	
6	Появилась головная боль	30	0,5	
7	Состояние не изменилось	25	0,4	
8	Итого	6215	100	100

ленное купирование абстинентного синдрома. На 30 сеансах (0,5%) у больных, имеющих в анамнезе повышение внутричерепного давления, отмечено появление головной боли. Эти 119 сеансов, или 1,9% случаев (в таблице позиции 5+6), прекращены преждевременно. Всем больные, у которых во время сеансов выявлена головная боль, в последующем ТКЭС не назначалась. Больным с выраженной эмоциональной реакцией сеансы ТКЭС назначены повторно после 2–3 сеансов ЦХЛБ.

У всех больных отмечено развитие электротранквилизации и положительный эффект в виде спокойного поведения во время процедуры, а также нормализации ночного сна после последующих сеансов ТКЭС.

У больных с явлениями токсической энцефалопатии на 25 сеансах не достигнуто состояние электротранквилизации, хотя и негативного отношения к сеансу они не высказывали.

Из всей группы наблюдаемых у 899 больных (81,87%) нормализация ночного сна наступила после первых трех сеансов ЦХЛБ и трех сеансов ТКЭС, у 103 больных (9,4%) нормализация сна наступила после подключения ТКЭС во второй половине лечения, т.е. после четвертого, пятого, шестого сеансов ЦХЛБ. Клинические наблюдения также показали, что одновременно с электротранквилизацией, стабилизацией гемодинамики, больные отмечают улучшение общего состояния, внутреннее спокойствие, отсутствие агрессивности уже после первого сеанса ТКЭС, улучшение ночного сна, восстановление «нормальных» приятных сновидений. По словам больных: «просветление в голове – голова становится чище, появляются мироощущения здорового человека»; появление приливов бодрости, возможности сосредоточиться; даже при отсутствии сна во время сеанса, после него «как будто проснулся».

У остальных 96 больных (8,74%) ночной сон оставался нестабильным. Это были больные с труднокупируемыми проявлениями абстинентного синдрома, со стажем потребления наркотиков 7–15 лет, метадонзависимые, у которых проявления абстинентного синдрома было отсрочено, ярко выражено и развилось на 4–6 день после отмены наркотика. Коррекция сна у этих больных достигалась использованием снотворных препаратов и продолжением сеансов ТКЭС.

Таким образом, проведенный анализ клинических наблюдений за больными в процессе комплексного лечения острой фазы опийной абстиненции показал нормотимический эффект применяемой транскраниальной электростимуляции, ее положительное влияние на общее состояние больных, нормализацию ночного сна у 91,3% пациентов, что позволяет сделать вывод об эффективности этой методики и патогенетической целесообразности ее использования в сочетании с центральной холинолитической блокадой (между сеансами ЦХЛБ).

Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ). В комплексном лечении острой фазы опийной абстиненции индуцируемый холинолитической блокадой «нейромедиаторный хаос» в виде биохимического стресса требует значительных энергетических затрат организма на восстановление обменных процессов, дополнительных фармакологических воздействий, которые увеличивают нагрузку на работающую на пределе своих сил «биохимическую лабораторию организма» – печень. В данных условиях немедикаментозные методы, позволяющие организму восстановить энергию и способствующие стабилизации всех видов обмена до уровня психобиохимической нормы, являются незаменимыми.

Низкоинтенсивное лазерное излучение не нашло еще широкого применения в наркологической практике. Но, как показывает наш опыт, применение НИЛИ ускоряет редукцию проявлений физической зависимости при абстинентном синдроме, уменьшая болевой компонент, раздражительность, способствуя стабилизации ночного сна. Все это можно объяснить патогенетически значимыми для наркомании эффектами НИЛИ: анагетическим, дезинтоксикационным, корригирующим гомеостаз, в частности кислотно-щелочное состояние, водно-электролитный баланс, модулирующим активность катехоламинергической системы, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами.

Среди реакций, вызываемых НИЛИ и направленных на стимуляцию биопроцессов, восстанавливающих нарушенные функции, необходимо отметить следующие: активацию метаболизма клеток и повышение их функциональной активности; стимуляцию репаративных процессов; противовоспалительное действие; активацию микроциркуляции крови и повышение уровня трофического обеспечения тканей; анагетизирующее действие; иммуностимулирующий эффект; рефлексогенное влияние на функциональную активность различных органов и систем.

Отсюда становится ясным, что НИЛИ воздействует на патогенетические механизмы опийного абстинентного синдрома и является показанным при его развитии. На курс с применением аппарата «Мустанг-био» проводится 7–10 сеансов НИЛИ в промежутках между сеансами ЦХЛБ.

Клинические эффекты НИЛИ. При использовании низкоинтенсивного лазерного излучения у наших больных были подтверждены ожидаемые анагетический и седативный эффекты, плавный выход из психотического состояния, снижение дозы снотворных препаратов.

Лазерное излучение не является основным терапевтическим агентом; оно как бы устраняет препятствия, дисбаланс в центральной нервной системе, мешающий саногенной функции мозга. Это осуществляется фотобиоактивацией тканей как в сторону усиления, так и в сторону угнетения их метаболизма и функций в зависимости от исходного состояния, что приводит к затуханию про-

цессов патологического характера, нормализации функций организма, восстановлению регулирующих функций мозга. Лазерная терапия позволяет организму восстановить системное равновесие. Увеличивается продукция энкефалинов и эндорфинов, с чем связан эффект анальгезии (В. А. Буйлин, 1996 и др.).

Адаптационные изменения в организме при воздействии НИЛИ возникают, как правило, при многократном, но непродолжительном облучении. Они сопровождаются усилением регионарного кровообращения, эритропоэза, повышением синтеза структурных белков и ферментов, возрастанием энергообмена в клетках, улучшением микроциркуляции и трофики в тканях, иммуностимуляции, устранением дисбаланса в механизмах регуляции, а также нейротропным действием.

Все вышеперечисленное стало основанием для включения метода НИЛИ в комплексное лечение наших больных. В МЦН низкоинтенсивное лазерное излучение применяется в комплексном лечении острой фазы опийного абстинентного синдрома с конца 1997 года. За истекший период сеансы НИЛИ проведены 86,7% больных. Использовались как инвазивный метод – внутрисосудистое облучение, так и неинвазивный – чрезкожное надвечное облучение и облучение зоны печени. При инвазивной методике пользовались гелий-неоновым лазером. Плотность мощности излучения составляла 1,5–2,5 мВт, экспозиция на сеанс – 30 минут. На курс проводилось по 7–10 сеансов в промежутках между сеансами ЦХЛБ.

Отмечены седативный и аналгетический эффекты, плавный выход из психотического состояния, снижение дозы снотворных препаратов. Возрастала активность больных. Осложнения, связанные с применением НИЛИ, не встречались.

Массаж при лечении больных в острой фазе абстинентного синдрома. В стационаре МЦН применяется два вида массажа: *лечебный* и *восстановительный*. Лечебный массаж проводится для рефлекторного воздействия на функциональное состояние внутренних органов, систем, тканей. Восстановительный массаж применяется для снижения проявления слабости, болей, депрессии, а также для быстрого восстановления функций организма и успешного применения в последующем мануальной терапии. Сочетание массажа и мануальной терапии способствует купированию суставных блоков в двигательных сегментах позвоночника с восстановлением подвижности его заблокированных отделов. Это, в свою очередь, положительно сказывается на улучшении нервной регуляции, восстановлении функционального и эмоционального состояния больного.

Показания к проведению массажа: общая слабость, депрессия, боли (го-

ловная, по ходу позвоночника, в конечностях), мышечный спазм, венозный и лимфатический застой, эмоциональная подавленность, сопутствующие соматические заболевания (хронический бронхит и др).

Противопоказания: острые лихорадочные состояния, воспалительные процессы, кровотечения и склонности к ним, кожные заболевания, ВИЧ-инфицирование, лимфадениты и др. острые процессы.

Особенностью массажа у больных наркоманией является кратковременность его проведения (5–7 минут), щадящий характер. Он должен быть согревающим, максимально расслабляющим и успокаивающим. Массаж охватывает волосистую часть головы, воротниковую зону, грудной и поясничный отделы спины. При отсутствии варикозно расширенных вен и тромбофлебита проводится массаж и нижних конечностей.

При проведении массажа используются следующие приемы: нежное поглаживание, умеренное растирание, щадящее разминание, несильное кратковременное похлопывание (больные приходят на массаж с подключичным катетером). После двух-трех приемов разминания следует проводить циклично венозно-лимфатический отток жидкости по направлению к подмышечным и паховым лимфоузлам.

Кратковременный, щадящий и согревающий массаж способствует уменьшению застойных явлений по ходу всего позвоночника, мышечного спазма поверхностных и глубоких мышц шеи, спины, нижних конечностей, что крайне необходимо для успешного проведения последующих сеансов мануальной терапии.

Мануальная терапия. Мануальная терапия оказывает лечебный эффект как на активные структуры двигательного аппарата (мышцы, связки, фасции, имеющие способность к сокращению), так и на пассивные (суставы, суставные хрящи, межпозвоночные диски, надкостницу), подверженные изменениям у больных наркоманией. Изменения в области спины у больных наркоманией выражаются в мышечно-точечной спастике в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, спастической мышечной асимметрии, что нередко приводит к блокам и сколиозу чаще в шейно-грудном и нижнепоясничном отделах. При этом ограничивается возможность наклонов. Скованность в грудном отделе позвоночника ухудшает в определенной мере свободное дыхание. Ограниченность движений в шейном отделе позвоночника нередко ухудшает самочувствие, способствует общей слабости, недомоганию, нарушению координации, головным болям, головокружению, болям в грудном отделе и поясничной области. Все это приводит к типичной своеобразной осанке наркомана и характерному скованному двигательному стереотипу.

Мануальная терапия включает в себя последовательное проведение мобилизации (в том числе различных видов тракций), манипуляций и постизометрических релаксаций мышц позвоночника (выборочно и крайне осторожно). При лечении больных на практике нередко приходится применять одновременно комбинированные приемы, то есть мобилизацию и манипуляции, манипуляции и тракции и т.д.

После проведения сеансов мануальной терапии больные нередко отмечают значительное улучшение состояния: уменьшение боли, увеличение подвижности в суставах и позвоночнике, в связи с чем улучшается и самочувствие больных.

Показанием к мануальной терапии является ограничение подвижности в пределах нормальной физиологической функции сустава – функциональная блокада.

Противопоказания: инфекционные процессы в позвоночнике и суставах, воспалительные заболевания спинного мозга и его оболочек, свежие травматические повреждения позвоночника и суставов, острые заболевания желудочно-кишечного тракта и др. острые процессы.

Особенность проведения мануальной терапии у наших больных состоит в том, что на начальных сеансах мануальной терапии, как и при проведении сеансов массажа, больные находятся под медикаментозным воздействием (плановая терапия, состояние после сеанса ЦХЛБ). Наличие подключичного или эпидурального катетера ограничивает возможности манипулирования. Часть больных при укладывании на кушетку для проведения манипуляций занимают непроизвольно охранительную, напряженную спастическую позу, на выведение из которой требуется время.

Иглорефлексотерапия (ИРТ). Применение иглорефлексотерапии начинается после 2–3 сеансов ЦХЛБ, когда остаточные проявления острого периода абстиненции еще сохраняются. Назначение сеансов ИРТ основано на признании ее положительных свойств: болеутоляющего (гипальгезия, реже анальгезия); нормализации соотношения или усиления образования некоторых видов нервно-гуморальных веществ (стимуляция высвобождения эндорфинов и энкефалинов, серотонина, выброса кортикотропина и кортизона); нормализации углеводного обмена и вегетативно-эндокринных функций; нормализации артериального и венозного давления; антиспастического действия на гладкую мускулатуру; нормализующего влияния на функции мозга и сердца по данным ЭКГ, ЭЭГ и др. видов исследования; повышения иммунитета и резистентности к инфекциям; ослабления синдрома абстиненции; антидепрессивного и седативного действия. Рядом

исследований последних лет показано, что действие акупунктуры, особенно обезболивающее и седативное, основано на стимуляции выработки опиоидных нейромедиаторов (эндорфинов и энкефалинов). То есть ИРТ – патогенетический метод лечения опишной наркомании и имеет прямое показание к его включению в комплексную терапию острой фазы опишной абстиненции.

Сочетание психотерапии с ЦХЛБ. Терапевтическая модель реабилитации наркозависимых пациентов базируется в МЦН на априорном признании ведущей роли психотерапии в лечебном процессе и основана на полимодальности психотерапевтических подходов к терапии наркозависимых с подключением к терапевтическому процессу созависимых лиц в условиях стационара. В группе созависимых, госпитализируемых в МЦН совместно с наркозависимым пациентом, преобладали родители (в основном матери), реже супруги. В единичных случаях пациента госпитализировали с другими родственниками или друзьями. С первого дня стационарирования проводилась клиническая дифференциация состояния у наркозависимого и созависимого лица, где учитывались не отдельные синдромы – мишени, а системные данные целостного организма, причем сам больной рассматривался не изолированно, а в контексте его социальных, в т.ч. семейных связей, образующих определенную экосистему. Терапевтическое вмешательство основывается на холистическом подходе с охватом всех аспектов заболевания. Путем индивидуального подбора формируется терапевтическая стратегия, направленная одновременно на наркозависимого клиента и созависимое лицо. Причем стационарное терапевтическое курирование созависимых лиц подчинено общей цели купирования зависимости больного от психоактивных веществ. Терапевтическая концепция работы с созависимым лицом встраивает его в качестве психотерапевтического агента в рамки реконструктивной модели реабилитации больного.

Нижеприводимый материал дает представление о психотерапии при сочетанном лечении острой фазы опишной абстиненции методом ЦХЛБ. Сейчас готовится к публикации монография «Полимодальность психокоррективных подходов в терапии наркозависимости в МЦН», где детально описан психотерапевтический комплекс, используемый в Медицинском Центре доктора Назаралиева в поэтапной реабилитации больных опишной наркоманией.

Сочетание психотерапии с ЦХЛБ основано на том, что блокирование холинорецепторов мозга при ЦХЛБ угнетает регуляторное влияние со стороны лимбической и восходящей ретикулярных систем, но не препятствует попаданию сигналов из внешней среды по специальным путям через анализаторы, за счет чего сохраняется возможность регистрации поступающей информации

в сформированных «сторожевых пунктах» коры головного мозга. Этим обстоятельством можно, вероятно, объяснить эффект повышенной внушаемости больных при наличии частичного холинолитического торможения ЦНС, наступающего по мере снижения активности действия эзерина, вводимого для завершения сеанса ЦХЛБ. Под действием отставленного эффекта атропина в течение 2–5 часов больной остается частично контактен, но относительно дезориентирован во времени и пространстве. Он находится в состоянии сниженного уровня осознанности, что является облигатным условием эффективности суггестивной психотерапии. В указанный временной отрезок формируются психофизиологические условия, благоприятные для акцепции вербальных формул внушения. Психофизиологическое состояние больного при отставленном эффекте атропина позволяет реализовать целенаправленное влияние на функциональные и вегетативные нарушения, на состояние напряжения и морбидный дискомфорт. Суггестивные формулировки, построенные в позитивной форме, многократно повторяются психотерапевтом в императивной тональности с определенной целевой направленностью на улучшение самочувствия, общего состояния, течения болезни, на формирование социально-позитивных установок. Усвоение формул внушения происходит через непосредственное восприятие, запоминание и отставленную реализацию, которые функционируют автономно от воли пациента и воспринимаются как аутогенные психические установки. В отличие от рациональной психотерапии суггестия предполагает не рациональное, а главным образом эмоциональное влияние. Во время внушения пациент пассивно, без размышлений воспринимает слова психотерапевта. Как правило, экспрессивный, повелительный тон лучше воспринимается пациентом. При этом вербальные формулы суггестии конкретны по содержанию, однозначны и понятны больному. Суггестия в этот период является дебютом психотерапевтического воздействия, которое на последующих этапах лечения принимает иные формы на базе позитивной психотерапии, универсальной по своему воздействию. Вербальные формулировки построены на императивном внушении того, что отныне больной бросит употреблять наркотики, влечение к ним отсутствует, наркотики вызывают резкое отвращение, т.е. в суггестию вводятся элементы формирования установки на аверсивные реакции, когда малейшая попытка употребить наркотики будет вызывать физическое неприятие вплоть до ... (тошноты, рвоты и т.д.). Суггестивное воздействие в период отставленного эффекта атропина при измененном сознании больного напрямую формирует требуемый эффект отвращения без нейрофизиологического суппорта, который традиционно используют для выработки условно-рефлекторных аверсивных реакций.

Суггестивная психотерапия, вариант которой мы коротко описали, проводится с первого по третий сеансы ЦХЛБ. «Маятниковое» воздействие на психику больного в состоянии частичного холинолитического торможения имеет большие перспективы. Мы наблюдали отставленную реализацию формул суггестии у пациентов в состоянии терапевтической ремиссии при адекватном сознании, когда пациент повторял их дословно с твердой уверенностью, что это его собственные убеждения.

Работа с больным в состоянии частичного холинолитического торможения ЦНС имеет, кроме того, большое диагностическое значение, что крайне важно для дальнейшей психотерапии. В этот период у больного снижается контроль над своими высказываниями и поведением. Он абсолютно открыт, эмоционально лабилен и может рассказать о таких нюансах своих переживаний и наркотического поведения, которые в обычной беседе никогда не раскрыл бы. Это очень помогает психотерапевту очертить круг дальнейшего психотерапевтического взаимодействия с больным с учетом полученной, зачастую уникальной информации о самом больном. С другой стороны, подобное состояние больного позволяет точнее отработать вербальные формулировки суггестии.

Период после 4-го сеанса ЦХЛБ характеризуется угасанием абстинентной симптоматики и стабилизацией сознания, что позволяет перейти к другим психотерапевтическим формам воздействия на больного. К этому моменту острая абстинентная симптоматика редуцируется, алгические проявления сохраняются в виде следовых сенестопатий, восстанавливаются ночной сон и аппетит. Значимость физических проявлений абстиненции утрачивается, и начинают доминировать коморбидные психопатологические нарушения. Клинически это реализуется депрессивными расстройствами с чувством вины, самоуничижением, безысходностью, повышенным уровнем тревоги и ангедонией. Отмечается тенденция к аутоагрессии, фиксация на «чувстве вины», на переоценке значимости своей роли в последствиях наркотизации, которые негативно отразились на семье морально и материально. В этот момент активно проявляется стремление больного к общению с врачом, что полноценно использует психотерапевт. В этот период меняется наша тактика психотерапевтического подхода. Главной целью психотерапии на «выходе» больного из абстиненции является индукция процесса формирования установок на полный отказ от наркотиков и переориентации мотиваций больного. Элементы реконструктивной психотерапии позволяют начать работу над коррекцией «Образа Я» больного, максимально используя диагностические данные и информацию, полученные от пациента во время начала психотерапевтического воздействия после первых сеансов ЦХЛБ.

Терапевтическая помощь имеет полиаспектный характер, дающий возмож-

ность оптимально сочетать медикаментозное и немедикаментозное воздействие с ранней психотерапевтической реабилитацией при параллельной работе с со-зависимыми лицами. Нейропсихофармакологическое вмешательство комбинирует разные группы препаратов в широком диапазоне доз и с усовершенствованием способов их введения. Гибкая, индивидуально ориентированная тактика помогает нейрофизиологически поддержать пациента, усилить его способность к самозащите и саморегуляции аффективной сферы и тем самым редуцировать аффективную доминанту саморазрушения. На фоне ЦХЛБ такой сочетанный подход разрешает в кратчайшие сроки добиться редукции патологического влечения к психоактивным веществам, изменить модальность патодинамической доминанты, лишая ее эпилептогенной активности, что отражалось на ЭЭГ.

Следует подчеркнуть, что по мере реституции патогенетических биологических механизмов доля медикаментозной терапии уменьшается. Акцент переносится на урегулирование психологических конфликтов, ауто- и межличностных нарушений с превалированием объема психотерапевтического воздействия по индивидуальному и групповому вариантам, преимущественно позитивного направления. Именно позитивная психотерапия составила базовую модель благодаря строгой ориентации на саногенные ресурсы личности, мобилизацию способностей и развитие потенциала самопомощи пациента и семьи. При этом использование психотерапии только одной модальности, эффективной в отношении узкого круга проблем, не оправдывает себя перед разноплановостью психологических нужд и трудностей, встречаемых в тандеме «зависимые – созависимые». Напротив, позитивному подходу доступен синтез методов и междисциплинарные взаимодействия. В разработанный психотерапевтический комплекс входят: наблюдение, эмоциональная поддержка, позитивная реинтерпретация, когнитивные изменения, расширение целей, поведенческие изменения, самораскрытие, перспективное саморазвитие. Последовательно проводимые этапы создают и поддерживают необходимый для целенаправленных изменений психотерапевтический альянс в треугольнике «врач – зависимое – созависимое лицо», расшатывают патологические коммуникации, в том числе и нарушенную аутокоммуникацию, повышая способности пациента и созависимого лица к пониманию своих проблем, актуализируя внутриличностные резервы.

Нейрофункциональная перестройка, индуцируемая центральной холинолитической блокадой в сочетании с психотерапией, способствует успешному становлению терапевтической ремиссии и дальнейшей психосоматической поэтапной реабилитации.

№ п/п	Вари
1	Моноблос атропин
2	ГОМК-ат
3	Атропин лидокаи
4	Атропин
5	Атропин клофели
6	ЦХЛБ в эпидура
7	ЦХЛБ н гипотер

Редукция синдромальных проявлений при сочетанной терапии острой фазы абстиненции

Сочетание ЦХЛБ с немедикаментозными методами позволяет подобрать оптимальный терапевтический комплекс индивидуально для каждого больного. Представленные в предыдущих главах варианты ЦХЛБ, а также варианты ее сочетания с патогенетической и симптоматической терапией, как медикаментозной, так и немедикаментозной, приводят к быстрой и качественной редукции синдромальных проявлений острой фазы опийной абстиненции при максимальном сокращении (до 1,2%) запредельных гипердинамических реакций в курсовом лечении ЦХЛБ. Ниже приводим статистические данные использования вариантов центральной холинолитической блокады у 4138 больных опийной наркоманией (таблица 36), общие сведения о которых по полу, возрасту, стажу наркотизации, соматической патологии даны в главе 1.

Показанные варианты ЦХЛБ в рамках сочетанного лечения опийной абстиненции приводили к быстрой редукции синдромальных проявлений при всех

Таблица 36

Варианты центральной холинолитической блокады

№ п/п	Вариант ЦХЛБ	Количество больных, n=4138/100%		
		абс.	%	Показания к использованию
1	Моноблокада атропином	1676	40,50	Стаж наркотизации до 3 лет
2	ГОМК-атропиновая	869	21,00	Стаж 5–10 лет и более при склонности к артериальной гипертонии
3	Атропин-лидокаиновая	434	10,49	Стаж 3–5 лет при начальных признаках гипердинамии
4	Атропин-обзидановая	382	9,23	Стаж 3–5 лет при развитии тахикардии
5	Атропин-клофелиновая	368	8,89	Стаж 3–5 лет при ВГД 27–30 мм рт. ст.
6	ЦХЛБ в сочетании с эпидуральной блокадой	331	7,99	Стаж 5–10 лет, а также при метадоновой наркомании
7	ЦХЛБ на фоне гипотермии	78	1,89	Стаж более 10 лет с высокой дозой наркотика

Таблица 37

Динамика редукции выраженности абстинентной симптоматики

Степень тяжести синдрома	№ п/п	Симптомы абстиненции	Количественный показатель в %		
			исходно	после 3-го сеанса ЦХЛБ	после сочетанного с ЦХЛБ курса терапии
1	2	3	4	5	6
I		слабой интенсивности			
	1	зевота	12,1%	—	отсутствуют
	2	слезотечение	8,4%	—	
	3	потливость	23,7%	—	
	4	озноб	21,3%	—	
II		умеренной интенсивности			
	1	«гусиная кожа»	23,1%	—	
	2	дрожание	18,3%	3,4%	
	3	определяемые вербально или жестами:			
		а) боль в желудке	25%	6%	
		б) тошнота	83,7%	11,2%	
		в) мышечно-суставная боль	86,7%	15,4%	
III		тяжелой интенсивности			
	1	рвота	25,2%	0,8%	
	2	обезвоживание	95,0%	—	

стадиях тяжести опийного абстинентного синдрома. Приводим табличные данные динамики редукции выраженности абстинентной симптоматики. Степени тяжести абстиненции даны в соответствии со шкалой определения тяжести синдрома отмены (Wang scale, modified by Loimer et al., 1990).

Материал, представленный в таблице 37, показывает, как быстро происходит редукция клинически манифестных проявлений абстиненции. Динамика редукции абстинентной симптоматики реализуется в клинической корреляции со степенью тяжести течения синдрома отмены. Чем слабее выражена исходная симптоматика, тем легче она поддается редукции. При слабой интенсивности абстиненции положительная клиническая динамика отмечается уже после 1–2 сеансов ЦХЛБ в сочетании с нейропсихо- и немедикаментозной терапией. При II и III степени тяжести течения абстинентного синдрома коррекция его манифестных клинических проявлений происходит после 3–4 сеансов ЦХЛБ. Но по окон-

Таблица 38

**Динамика клинических синдромальных проявлений
в процессе сочетанного лечения острой фазы абстиненции**

№ п/п	Клинические проявления	Количественный показатель в %		
		исходно	после 3-го сеанса ЦХЛБ	после сочетанного с ЦХЛБ курса терапии
1	Тревога	96,1	57,5	1,4
2	Раздражительность	99,3	34,7	1,2
3	Назойливость, суетливость	97,3	20,5	нет
4	Двигательное возбуждение или заторможенность	98,5	35,6	нет
5	Компульсивное влечение	73,7	11,4	нет
6	Миалгия, артралгия	98,3	31,4	нет
7	Сон с пробуждениями	100	24,1	8,6
8	Инсомния	94,0	19,6	нет
9	Анорексия	92,7	21,8	нет
10	Астения	80,1	18,4	5,6

чании сочетанного курса лечения острой фазы абстиненции (4–6 сеансов ЦХЛБ) ее клинически манифестные признаки полностью отсутствуют вне зависимости от исходной степени тяжести опийной абстиненции.

Из представленных таблиц видно, что большинство больных при поступлении находились в состоянии выраженной абстиненции. Частота симптомов физической зависимости и психопатологических симптомов значительно редуцировалась уже после 3-го сеанса ЦХЛБ. К окончанию сочетанного с ЦХЛБ курса терапии острой фазы абстиненции и переводу в реабилитационное отделение у незначительного количества больных сохранялись астенические проявления, ночной сон сопровождался пробуждениями, могли проявляться тревога и раздражительность. Это были больные с большим стажем хронической наркотизации и высокими дозами наркотиков в анамнезе.

Оценка эффективности сочетанной терапии острой фазы опийной абстиненции по результатам анализа клинических и лабораторных данных была приведена по мере раскрытия сущности методов, используемых в сочетании с курсом ЦХЛБ, в главе 11.

Влияние сочетанного курса терапии на нейрофункциональное состояние коры головного мозга. Динамический анализ нейрофункционального состояния коры головного мозга был осуществлен по материалам электроэнцефалографических обследований. Для анализа методом случайной выборки были отобраны 125 больных в возрасте от 18 до 27 лет. Обследования проводились в два этапа: при поступлении в стационар и по окончании сочетанного с ЦХЛБ курса лечения острой фазы опийного абстинентного синдрома.

В нижеприводимом описании влияния терапевтического комплекса на нейрофункциональное состояние коры головного мозга мы не показываем анализ ЭЭГ во время сеанса ЦХЛБ, поскольку ЭЭГ-картина электрической активности мозга в момент воздействия на него атропина подробно представлена в работах Е. Ф. Бажина и других авторов (П. П. Денисенко, 1970; Е. Ф. Бажин, Э. Г. Рафалович, 1973; Е. Ф. Бажин, А. А. Глинкин и др., 1975; А. А. Глинкин, 1976; Е. Ф. Бажин, 1984) и совпадает с нашими результатами. Исследовательский интерес представляло сравнительное изучение электроэнцефалографических данных в динамике – до сочетанного курса ЦХЛБ и после его окончания.

Технология проведения энцефалографии. Регистрация ЭЭГ проводилась стандартно на 8-канальном электроэнцефалографе. Пациент находился в экранированной затемненной кабине в состоянии расслабленного покоя, в индивидуально регулируемом кресле в положении полулежа. Использовались неполяризующиеся электроды в виде круглых пластинок диаметром 12 и толщиной 1 мм, изготовленные из специального сплава. Контакт с кожей головы осуществлялся через марлевые прокладки, смоченные в физиологическом растворе с добавлением кальцинированной соды. Электроды фиксировались с помощью резинового шлема. Расположение электродов на голове соответствовало международной схеме «10–20» (Н. Jasper, 1958). Стандартная скорость записи составляла 30 мм/сек. Калибровочный сигнал соответствовал 50 мкВ. Постоянная времени – 0,3/сек. При записи ЭЭГ применялись пробы с открыванием и закрыванием глаз и гипервентиляцией.

Исходные данные. При поступлении в стационар получены следующие данные. У 5 (4,0%) больных картина биоэлектрической активности головного мозга была в пределах нормы. ЭЭГ данных больных характеризовалась хорошо выраженным регулярным альфа-ритмом при закрытых глазах в состоянии покоя по задним отделам полушарий. Амплитуда альфа-ритма колебалась от 45 до 56 мкВ, частота его в симметричных участках обоих полушарий была одинакова и составляла 9,5–10 колеб./сек. Альфа-индекс составлял 62%. Единичные альфа-волны, группы низкоамплитудных бета-волн и единичных низкоамплитудных тета-волн составляли биоэлектрическую активность передних отделов полушарий.

Гипервентиляция не изменяла картину биоэлектрической активности головного мозга.

У 29 (23,2%) обследованных картина биоэлектрической активности головного мозга свидетельствовала о сдвиге нервных процессов в сторону торможения. На ЭЭГ регистрировался альфа-ритм с частотой 8–8,5 колеб./сек. Отмечалась достаточность его модуляций. Выявлялись периоды повышенной дистантной синхронизации альфа-ритма в передние отделы полушарий с возможностью выравнивания амплитудных значений биопотенциалов по всем отделам полушарий. Устойчиво в ряду альфа-ритма регистрировался тета-ритм, также устойчивы вспышки в ритме тета-, альфа+бета.

У 7 (5,6%) – альфа-ритм практически отсутствовал, доминировал тета-ритм с частотой 7 колеб./сек с устойчивыми вспышками альфа- и бета-ритмов. Отмеченные особенности ЭЭГ позволяют говорить о состоянии неустойчивости кортикальных структур, о нарушении функционирования структур диэнцефального уровня.

У 67 (53,6%) больных характер биоэлектрической активности головного мозга свидетельствовал о значительном превалировании процессов возбуждения в коре головного мозга с максимумом раздражения верхнестебельных и диэнцефальных структур. Данные ЭЭГ характеризовались снижением амплитудной характеристики альфа-волн, неустойчивой регистрацией альфа-ритма, легким его истощением или заменой на бета-активность низкого диапазона. При наличии альфа-ритма частота его, как правило, высокая – 10,5–11–11,5 колеб./сек., или отмечается разрыв в его частоте более 2,5 колеб./сек., вершины альфа-волн заострены. Бета-волны максимально представлены в центрально-лобном и передне-средне-височном отведениях. В указанных отведениях устойчива билатеральная вспышковая активность в ритме тета-, бета-, альфа-волн или их сочетаний.

Превалирование высокочастотных колебаний у обследуемых пациентов до лечения – результат усиления активирующих влияний на кору головного мозга и недостаточности тормозного процесса, то есть изменение соотношения возбуждающих и тормозных механизмов. Наличие билатеральных разрядов тета- и бета-волн свидетельствует о выраженной ирритации мезодиэнцефальных структур головного мозга, имеющих отношение к эмоциональной и волевой сфере.

У 7 (5,6%) больных выявлено вовлечение в патологический процесс подкорковых структур и структур средней линии, имеющих отношение к лимбической системе.

Еще у 6 (4,8%) больных отмечалось сочетание синхронизации со средним уровнем лабильности кортикального субстрата, что свидетельствовало о повышении таламической импульсации при снижении тонуса коры.

Особенностью ЭЭГ у 4 (3,2%) обследованных было сочетание десинхронизации со снижением возбудимости кортикальных нейронов, что указывает на нарушение корково-подкорковых отношений и создает условия для образования застойных очагов.

По окончании сочетанного курса ЦХЛБ было выявлено следующее. У 96 (76,8%) из 125 больных отмечена выраженная положительная динамика. У этих больных на ЭЭГ выявлено значительное уменьшение ирритации коры, полное отсутствие вспышковой активности, появление довольно регулярного альфа-ритма, увеличение амплитудной характеристики биопотенциалов, уменьшение их деформации. У 14 из 96 пациентов электроэнцефалографическую картину после лечения можно отнести к варианту нормы. ЭЭГ-картина осталась без изменений и у тех 5 больных, у которых состояние биоэлектрической активности коры головного мозга до лечения было в норме.

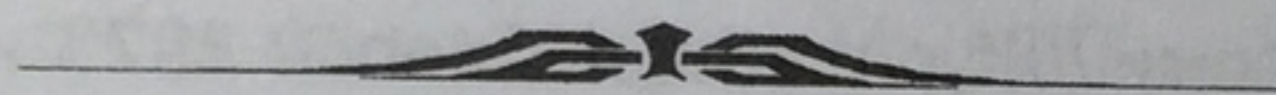
Положительная динамика отмечена и у остальных 24 пациентов, у которых биоэлектрическая активность головного мозга до лечения имела вспышковую активность, свидетельствующую об ирритации верхнестебельных и дисэнцефальных структур, снижение уровня биоэлектрической активности головного мозга, недостаточную выраженность альфа-ритма.

Появление устойчивого альфа-ритма, уменьшение или отсутствие билатеральных разрядов, резкое уменьшение высокочастотных колебаний, увеличение амплитудной характеристики биопотенциалов свидетельствуют об отчетливом улучшении функционального состояния коры головного мозга, так как альфа-ритм является механизмом, регулирующим приток и выход кортикальных импульсов. Наличие альфа-ритма на ЭЭГ отражает уравновешенное спокойное состояние. Уменьшение числа бета-волн также свидетельствует о тенденции к уравновешиванию процессов торможения и возбуждения. Практически у всех больных после лечения исчезают билатеральные разряды патологических волн, то есть отмечается тенденция к нормализации ЭЭГ-картины, так как известно, что патологические разряды являются показателем патологического режима мозговых систем.

Отмеченная динамика электроэнцефалограмм свидетельствует об отчетливом улучшении функционального состояния коры головного мозга в результате проводимой терапии.

Таким образом, анализ клинической результативности сочетанной терапии синдромальных проявлений абстиненции является достаточно убедительным и аргументированным доказательством целесообразности и оправданности

включения центральной холинолитической блокады в качестве стержневого метода в терапевтический комплекс в острой фазе опийной абстиненции. Установлено, что проведение ЦХЛБ показано при среднетяжелых формах наркомании и при ее формах, резистентных к психотропным препаратам. Было доказано, что разработанный нами метод проведения ЦХЛБ является не только щадящей, но и высокоэффективной терапией. Исследование подтвердило исходную научную гипотезу о специфической способности ЦХЛБ влиять на структурно-функциональную сущность м-холинреактивных систем, поскольку проведение холинолитической блокады позволило нам в сжатые сроки не только ослабить сформированные за счет наркотизации условно-рефлекторные патологические взаимодействия всех уровней интегрированных естественных систем, но и ускорить процессы саногенной органно-системной реституции организма на базе новых условно-рефлекторных связей.



Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1981. – 496 с.
2. Адылов Д.У. Психические и психотерапевтические аспекты целительства в Кыргызстане. – Бишкек, 1999. – 137 с.
3. Айрапетов Л.Н., Зайчик А.М., Трухманов М.С. и др. Об изменении уровня бета-эндорфина в мозге и спинно-мозговой жидкости при транскраниальной электроанальгезии // Физиол. журнал СССР. – 1985. – Т. 71. – № 1. – С. 556 – 564.
4. Александров Ю.И. Основы психофизиологии: Учебник. – М.: ИНФРА-М, 1997. – С. 175 – 177.
5. Алешин Б.В. Механизмы гипоталамической регуляции аденогипофизарных функций / Успехи физ. наук. – 1974. – № 1. – С. 48–81.
6. Алешин Б.В. Значение гипоталамуса в эволюции взаимоотношений между нервной и эндокринной системами // Журн. общей биол. – 1976. – № 3. – С. 403 – 415.
7. Анохин К.В. Лауреаты Нобелевской премии 2000 года по физике и медицине – А. Карлсон, П. Грингард, Э. Кендел // Природа. – 2001. – № 1. [http://www.vivovoco.nns.ru/vv/NEWS/PRIRODA/2001/№_MED.html]
8. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
9. Анохина И.П., Борисова Е.В. Патогенез наркоманий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – Т. 1. – № 3. [<http://www.narcotics.ru/text/patogeneez.htm>]
10. Анохина И.П., Коган Б.М., Маньковская И.В., Рещикова Е.В., Станишевская А.В. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и пути поиска средств для лечения этих заболеваний // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 4. – С. 4 – 9.
11. Антисдоты и механизм антисдотного действия. [http://www.medved.kiev.ua/archiv_mg/Pic_98/982_11tl.html]
12. Антихолинэстеразные средства. [<http://referat220.narod.ru/belarus/medecine/med-029.html>]
13. Арбузов С.Я. Пробуждающее и антинаркотическое действие стимуляторов нервной системы. – Л.: Медгиз, 1960. – 270 с.
14. Арбузов А.Я., Никифоров М.И. Системный нервный наркоз. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1967. – 224 с.
15. Атропин. [<http://chemister.mailru.com/Toxicology/Toxins/atropin.html>]
16. Атропин. [<http://www.neuro.net.ru/bibliot/bme/drug/drug433.html>]
17. Ацетилхолин. [http://vet.webservis.ru/doc/spr/maindoc/nmp_txt/270.html]
18. Ацетилхолин. [<http://obi.img.ras.ru/humbio/Physiology/000f3af7.htm>]
19. Бабаян Э.А. Закат метадоновых программ // Независимый психиатрический журнал. – 2001, III. – С. 8 – 11.

20. Бадиков С.В., Воронин К.Э., Мельников А.В. Применение аппарата ЛЭНАР для лечения больных опийной наркоманией // Актуальные вопросы наркологии: Тез. Республиканского совещания наркологов (24 – 25 дек. 1989 г.) – Ашхабад, 1989. – С. 119 – 121.
21. Бажин Е.Ф. Атропиновые комы. – Л.: Медицина, 1984. – 128 с.
22. Бажин Е.Ф., Ерышев О.Ф. О реакциях экзогенного типа, возникающих при лечении артаном (циклодолом) // Современные нейропсихотические средства в клинике психических и нервных заболеваний // Тр. ин-та им. Бехтерева. – 1970. – Т. 57. – С. 294 – 301.
23. Бажин Е.Ф., Глинкин А.А., Горский Г.Д. Атропиновые комы как способ борьбы с резистентностью к нейролептикам // Терапевтическая резистентность при шизофрении и аффективных психозах. Под ред. Р.Я. Вовина. – Л., 1975. – С. 29 – 32.
24. Бажин Е.Ф., Рафалович Э.Г. Лечение галлюцинаторных расстройств при шизофрении атропиновыми комами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1973. – Т. 73. – Вып. 8. – С. 1223 – 1227.
25. Баранова Л.М. Влияние анестетиков на моносинаптическую передачу в спинном мозге у человека: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1977. – 24 с.
26. Бауэр В.Р., Мунькин Л.М. Опыт катетеризации подключичных вен в Медицинском Центре доктора Назаралиева // Акт. вопросы образования и науки: Сб. науч.-метод. трудов. – Вып. 9. – Бишкек, 1998. – С. 36 – 38.
27. Бегунов В.И. Применение оксибутирата натрия с седуксеном для лечения больных алкогольным делирием // Тр. Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР, 1975. – Т. 72. – С. 99 – 103.
28. Белогуров С.П. Популярно о наркотиках и наркоманиях. Изд-е 2-е, испр. и доп. – СПб.: Невский проспект, 2000. – 240 с.
29. Беляков В.А., Сеницын Л.Н., Максимов Г.А., Белякова Т.А., Салмин А.А., Макаренко К.И., Насонов В.М. Использование оксибутирата натрия в анестезиологии и реаниматологии // Сов. мед. – 1978. – № 3. – С. 34–38.
30. Бендиков Э.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Влияние оксибутирата натрия на мозговое кровообращение и регионарные сосудодвигательные рефлексy // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1979. – № 11. – С. 555 – 557.
31. Билибин Д.П., Дворников В.Е. Патологическая физиология алкогольной болезни и наркоманий. – М., 1991. – С. 91 – 92.
32. Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Л. Мозг, разум и поведение. – М.: Мир, 1988. – С. 160.
33. Болевой синдром // Ю.Д. Игнатов, А.А. Зайцев, Э.Э. Звартау и др.; Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1990. – С. 97, 127, 162 – 167.
34. Большой энциклопедический словарь. Под ред. А.М. Прохорова. Изд-е 2-е. – М. – СПб., 1998. – С. 553.
35. Бориневич В.В. Наркомании. – М.: Медицина, 1963. – 275 с.
36. Боровкова Н.К. Абстинентный синдром при злоупотреблении опиатами, кодеином,

- ноксироном, барбитуратами и алкоголем (клиническое исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1975. – 17 с.
37. Бородкин Ю.С., Крауз В.А. Фармакология кратковременной памяти. – М.: Медицина, 1975. – 232 с.
38. Бородкин Ю.С. Роль интрацентральных отношений и других факторов в механизме действия центральных холинергических средств // Достижения современной фармакологии. – Л.: Медицина, 1976. – С. 239 – 244.
39. Брагин Е.О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. – 1985. – № 1. – С. 21 – 42.
40. Буйков В. А., Атаманов А. А., Перерва И. Г., Мамин Г.В. (г. Челябинск). Биологические методы терапии в преодолении резистентности при психических заболеваниях. [http://medpulse.h1.ru/Medjourn/HTML/Psixsborn.html]
41. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия с применением матричных терапевтических импульсных лазеров // Информационно-методический сборник. – М., 1996. – С. 18.
42. Булаев В.М. Антагонисты опиатов: применение в наркологической клинике // Вопросы наркологии. – 1998. – №3.
43. Булганин А.Д., Кузнецова О.Ю., Михайлович В.А. Эпидуральная анальгезия клофелином как компонент общей анестезии // Вестн. хир. – 1993. – Т. 150. – № 3 – 4. – С. 70 – 73.
44. Бунятян А.А., Рябов Г.А., Маневич А.З. Анестезиология и реаниматология: Учебник. Изд-е 2-е, перераб. – М.: Медицина, 1984. – С. 388 – 389.
45. Буров Ю.В., Кожечкин С.Н. Влияние морфина на чувствительность нейронов коры головного мозга к ацетилхолину // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1986. – № 12. – С. 712 – 714.
46. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Больничный инфекционный эндокардит и эндокардит наркомано // Тер. архив. – 1998. – Т.70, № 8. – С. 56 – 58.
47. Бьюли Т.Г. Неотложная помощь в психиатрии и наркологии. Экстренная помощь в медицинской практике. Под ред. К. Ожильви. Изд-е 2-е, стереотип. М.: Медицина, 1987. – С. 59 – 78.
48. Вальдман А.В. Нейрофармакология наркологических анальгетиков. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1972. – С.112–134; 162, 165.
49. Васенев К.О. Контроль длины катетера при катетеризации подключичной вены // Анестезиология и реаниматология. – 1977. – №3. – С. 72 – 73.
50. Васин М. Гости из будущего. – М.: Сов. Россия, 1977. – 168 с.
51. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997.
52. Великова В.Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия: Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 1995. – 17 с.
53. Виноградов В.М., Дьяченко П.К. Основы клинической анестезиологии. – Л.: Медгиз, 1961. – С. 243 – 261.
54. Виноградова О.С. Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм // IV Рабочее

совещание Ин-та
г. Пущино, Моск.
55. Витенбек И.А.,
Профилактика во
// Хирургия. – 198
56. Воронин К.Э. П
наркологии. – М.
57. Воронина Т. А.,
препаратов с пр
Vedomosti/0999–
58. Втюрин Б.В., Тум
фенамина и галс
77 – 79.
59. Вулдридж Д. Ме
60. Геллер А., Сайд
304).
61. Герасименко А
токсикомании. –
62. Гиммельфарб
анестезии и ин
63. Глинкин А.А. Н
больных шизос
Вопросы проф
конф. психиатр
64. Голиков С.Н. С
подавлении
Фармакология
65. Голиков С.Н.,
Медицина, 196
66. Голубков О.С
коматозной т
диагностики,
заболеваний:
– С. 292 – 294
67. Горизонтов П
68. Горьков В.А.,
абстинентны
психофарма
psycho/00_06
69. Гофман А.Г.,
М.Т. Нарком
70. Гофман А.Г.

- совещание Ин-та теоретич. и экспериментальной биофизики РАН 21 – 23 июня 1999 г., Пущино, Моск. обл. [<http://www.iteb.serpuchov.su/ctc/manuscr.zip>].
55. Витенбек И.А., Сарсенбаев З.С., Лысенков С.П., Колос А.И., Тулеутаев М.Д. Профилактика воздушной эмболии при пункции и катетеризации подключичной вены // Хирургия. – 1985. – №3. – С. 65 – 67.
 56. Воронин К.Э. Принципы фармакотерапии наркоманий // Лекции по клинической наркологии. – М., 1995. – С. 158 – 177.
 57. Воронина Т. А., Вальдман Е. А., Неробкова Л. Н. Экспериментальное изучение препаратов с противопаркинсонической активностью. [http://www.drugreg.ru/Doc/Vedomosti/0999-1_4-3.htm]
 58. Втюрин Б.В., Туманов В.П. Ультраструктура синаптического аппарата после введения фенамина и галоперидола // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1971. – №10. – С. 108 – 110, 77 – 79.
 59. Вулдридж Д. Механизмы мозга. – М.: Мир, 1965. – С. 179.
 60. Геллер А., Сайден Л., Мур Р., 1966 (цит. по: К. Прибрам. Языки мозга. М., – 1975. – С. 304).
 61. Герасименко А.И., Латарцева Л.Н. Патоморфологические аспекты наркомании и токсикомании. – Лікарська справа, Врачебное дело. – 1997. – № 1 (1029). – С. 28 – 33.
 62. Гиммельфарб Г.Н., Герасимов Н.М. Биологически активные вещества в общей анестезии и интенсивной терапии. Ташкент: – Медицина УзССР, 1990. – С. 15 – 16.
 63. Глинкин А.А. Некоторые особенности вегетативных и психопатологических сдвигов у больных шизофренией, отмеченные в процессе лечения атропином // Шизофрения. Вопросы профилактики, клиники, патогенеза и лечения: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. психиатров и невропатологов. – Челябинск, 1976. – С. 50 – 53.
 64. Голиков С.Н. О соотношении центрального и периферического действия атропина в подавлении некоторых симптомов ареколиновой интоксикации у мышей // Фармакология и токсикология. – 1965. – №2. – С. 38 – 42.
 65. Голиков С.Н., Розенгарт В.И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. – Л.: Медицина, 1964. – С. 183.
 66. Голубков О.З., Авдеенко А.А. Эффективность и продолжительность атропино-коматозной терапии у больных с эпилептическими дисфориями // Новые методы диагностики, лечения, профилактики основных форм нервных и психических заболеваний: Тез. докл. респ. конф. невропатологов и психиатров. УССР. Харьков, 1982. – С. 292 – 294.
 67. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. – Изд-е 2-е. – М.: Медицина, 1981. – С. 130 – 133.
 68. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., Чурилин Ю.Ю. Феномен гептрала: депрессии, абстинентный синдром, холестаза, артралгии: взгляд фармаколога // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – Т.1, № 3. [http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/00_06/176.html]
 69. Гофман А.Г., Бориневич В.В., Черняховский Д.А., Рамхен И.Ф., Пинаев А.С., Кочмала М.Т. Наркомании, токсикомании и их лечение: Метод. рекомендации. – М., 1979. – 48 с.
 70. Гофман А.Г., Лошаков Е.С., Нижниченко Т.Н. Купирование опийной абстиненции

- атропином и трициклическими антидепрессантами // Неотложная наркология: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. – Харьков, 1987. – С. 248 – 251.
71. Грабовой А. Н. Влияние ацетилхолина и атропина на регенерационную неврому седалищного нерва у крыс. [<http://intermag.kiev.ua/uan/bulet/num7/22.html>]
72. Григорьев В.В., Драный О.А., Бачурин С.О. Потенциация амра/каинатных рецепторов как возможный механизм усиления когнитивных функций и памяти у лабораторных животных на модели хронической частичной депривации холинергической системы ЦНС. Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл. [http://www.psychiatry.ru/library/lib/article.php4?booknumber=1&article_id=52]
73. Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.М., Шаповалов В.В. Лекарственные средства в психофармакологии. – Киев: Здоровья, Харьков: Торсинг, 1997. – С. 21.
74. Гулямов М.Г., Погосов А.В. Наркомания. – Душанбе: Ирфон, 1987. – 112 с.
75. Данилович Ю. В. Исследование влияния некоторых физиологических активаторов клетки на обмен кальция и протона сарколемы миомерия. [<http://www.psn.ru/conf/kmu2001/mbib/Danilovich.shtml>]
76. Дарбинян Т.М. Руководство по анестезиологии. Под ред. проф. Т. М. Дарбиняна. – М.: Медицина, 1973. – С. 41, 109 – 119, 234 – 239.
77. Дарбинян Т.М., Головчинский В.Б. Механизмы наркоза. – М.: Медицина, 1972. – С. 5.
78. Дарбинян Т.М., Тверской А. Л., Натансон М.Г. Премедикация, наркоз и дыхание. – М.: Медицина, 1973. – С. 76 – 81.
79. Деев М. А. Клиническое моделирование динамики электрофизиологических процессов сердца и его симпатико-парасимпатический контроль. [[http://rql.net.ua/cardio_i/2000/5-6\(2\)/deyev.htm](http://rql.net.ua/cardio_i/2000/5-6(2)/deyev.htm)]
80. Денисенко П.П. Ганглиолитики. Фармакология и клиническое применение. – Л.: Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1959. – 119 с.
81. Денисенко П.П. Центральные холинолитики. Фармакология и клиническое применение. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1965. – 279 с.
82. Денисенко П.П. Влияние центральных холинолитиков на напряжение кислорода в разных отделах головного мозга // Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию. – Л., 1968. – С. 64 – 65.
83. Денисенко П.П. Фармакологические средства холинергического действия и функции мозга // Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинореактивные системы. – Л., 1970. – С. 9 – 13.
84. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. – М.: Медицина, 1980. – С. 243.
85. Детская анестезиология и реаниматология: Для педиатр. фак. мед. ин-тов; Под ред. проф. В.А. Михельсона. – М.: Медицина, 1985. – С. 351.
86. Дунаевский В.В., Стяжкин В.Д. Наркомании и токсикомании. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1990. – С. 170 – 175.
87. Дурандина А.И. Опыт лечения наркоманий субкоматозными дозами инсулина в сочетании с психотерапией и симптоматическими средствами: Сб. науч. тр. Киргиз. мед. ин-та. – Фрунзе, 1977. – Т. 120. – С. 59 – 64.

88. Еникеева Д.Д. Алкоголизм и неалкогольные токсикомании. – М., 1980. – С. 47 – 51.
89. Елифанов В.Г. Способ катетеризации центральных вен // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – №2. – С. 57.
90. Елифанова Н.М. Гипербарическая оксигенация в лечении больных наркоманией, токсикоманией и алкоголизмом в постинтоксикационном и абстинентном периодах// Анестезиология и реаниматология. – 1995. – №3. – С. 34 – 39.
91. Ефремов Ф.В., Верецагин И.П., Сувернев А.В., Писарев А.А. Способ общей управляемой гипертермии человеческого организма. Патент РФ № 216667.
92. Зайцев А.А. Фармакологический анализ опиоид- и адренэргических механизмов регуляции гемодинамических ноцицептивных реакций // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. – Л., 1984. – С. 53–74.
93. Зайцев А.А., Игнатов Ю.Д. Нейрофармакология опиатов и опиоидов // Болевой синдром. Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова – Л.: Медицина, 1990. – С. 92 – 98.
94. Закусов В.В. Клиническая фармакология. – М., 1978. – С. 55.
95. Закусов В.В., Островская Р.У., Зубовская А.К. Пленум правления Всесоюзного науч. общества фармакологов о проблеме фармакотерапии гипоксических и гипероксических состояний: Тез. докл. – Кишинев, 1974. – С. 3.
96. Звартау Э.Э. Методология изучения наркотоксикоманий // Итоги науки и техники. – ВИНТИ, 1988. – 168с.
97. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М., 1984. – С. 28 – 30, 95, 106.
98. Иванец Н.Н. Современная концепция лечения наркоманий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – № 3. [<http://www.narcotics.ru/text/terap.html>]
99. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Применение препарата клопиксол (зуклопентиксол) при лечении больных героиновой наркоманией. [<http://www.depressia.ru/special/docs/TextFin.html>]
100. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Уткин С.И., Григорьева Е.Ю. Опыт применения атипичного нейролептика эглонила при лечении героиновой наркомании // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. [http://www.consilium-medicum.com/media/psychol/01_03/91.html]
101. Иванов-Смоленский А.Г. Пути взаимодействия экспериментальной и клинической патофизиологии головного мозга. – М.: Медицина, 1965. – С. 176 – 178.
102. Игнатавичус В.М. Пути снижения осложнений чрезкожной катетеризации магистральных вен: Пособие по трансфузиологии. – М., 1980. – С. 52–54.
103. Игнатов Ю.Д. Адренергические механизмы болеутоляющего действия опиатов и опиоидов // Болевой синдром. Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. – Л.: Медицина, 1990. – С. 95–98.
104. Ильюченко Р.Ю., Пастухов Ю.Ф. Адреналин и норадреналин. – М., 1964. – С. 45.
105. Ильюченко Р.Ю. Фармакология поведения и памяти. – Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1972. – 222 с.
106. Инструкция по медицинскому применению атропина сульфата (Atropini sulfatis): утв. МЗ Украины 30 мая 1996 г.

107. Инструкция по применению натрия оксибутирата (Natrium oxybutyricum): утв. 8.06.1987.
108. Как выбрать эффективный метод лечения для ребенка-наркомана. [http://www.narkom.ru/rmetod1.html]
109. Как работает плацента и как на нее влияют наркотики. [http://adic.org.ua/sober-cool/thematic/reproduct/09.html]
110. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия /Пер. с англ. В 2 т. М.: Медицина, 1994. – Т. 1. – С. 183 – 184.
111. Каркищенко М.Н. Фармакологические основы терапии: Рук-во и справочник для врачей и студентов. – М.: ИМП – Медицина, 1996. – С. 14, 68 – 69.
112. Кассиль Г.Н. Боль и обезболивание. – Изд-е 2-е. – М.: Наука, 1975. – С. 78.
113. Каструбин Э.М. Ключ к тайнам мозга: Гипноз, подсознание, сон, стресс, чакры человека. – М.: Стандарт, 1994. – 144 с.
114. Катюхин В.Н., Кондакова Е.В. Поражение легких и сердца у опийных наркоманов на фоне септицемии // Клиническая медицина. – 1999. – Т. 77, № 7. – С. 36 – 39.
115. Кибяков А.В. Химическая передача нервного возбуждения. – М.-Л., 1964. – 208 с.
116. Кирковский В.В., Лабань Ф.Н., Краменевский И.В. Гемокарбоперфузия в лечении больных с опийным абстинентным синдромом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. – С. 44 – 45.
117. Колушева Г.В. Изменение ультраструктуры таламуса при хронической морфинной интоксикации и абстиненции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 7. – С. 67 – 71.
118. Корневище скополии карниолийской – Rhizoma Scopoliae Carniolicae. [http://fito.nnov.ru/special/alkaloids/scopolia_carniolica.shtml]
119. Короленко Ц.П., Грошев С.И., Квашин А.Г. Лечение навязчивых состояний атропином / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1971. – Т. 71. – Вып. 9. – С. 1391 – 1393.
120. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. – СПб.: Деан, 1988. – С. 82 – 83.
121. Коттрел Д.Е. Защита мозга // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 2. – С. 81 – 85.
122. Кочмала М.Т., Пинаев А.С. Купирование опийной абстиненции атропином: Метод. рекомендации МЗ СССР /Управление по внедрению новых лекарств, средств и медтехники. Постоянный комитет по наркотикам при МЗ СССР. – М., 1973. – 16 с.
123. Крауз В.А., Мамчур В.И. Роль холинергических механизмов в действии натрия оксибутирата на структуры гиппокамп-ретикулярного комплекса и новой коры мозга // Фармакология и токсикология. – 1982. – № 5. – С. 27 – 31.
124. Крылов С.С. Пре- и постсинаптические эффекты в механизме действия антихолинергических и других соединений на мозг // Достижения современной фармакологии. – Л.: Медицина, 1976. – С. 245 – 250.
125. Крылов С.С., Семенов Е.В. Биохимические аспекты механизма действия холинолитиков на мозг // Успехи соврем. биол. – 1982. – Т. 93. – Вып. 3. – С. 397 – 408.
126. Крылов С.С., Ливанов Г.А., Петров А.Н., Семенов Е.В., Спринц А.М., Бучко В.М.

- Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты. – СПб.: Лань, 1999. – С. 21 – 55, 63–65.
127. Кузин М.И., Сачков В.И., Плохой А.Д. Экспериментальная хирургия. – М., 1967. – № 3. – С. 49.
 128. Кузин М.И., Сачков В.И., Плохой А.Д. и др. //Оксибутират натрия. Нейрофармакологическое и клиническое исследование. – М., 1968. – С. 76.
 129. Кузин М.И., Авруцкий М.Я., Шлозников Б.М. и др. Влияние чрезкожной трансцеребральной электростимуляции в режиме электроанестезии на содержание бета-эндорфина в спинно-мозговой жидкости и плазме крови // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1984. – №5. – С. 515 – 517.
 130. Кузнецов А.К., Теркулов Р.А. Терапия болевого синдрома у больных опийной наркоманией: Боль и ее лечение // Российский мед. междисциплинарный науч.-практ. журн. – 1996. – № 10. – С. 22.
 131. Кузнецова О.Ю., Еремина Э.Э. Болеутоляющие и антиадренергические эффекты клофелина при лечении больных острым инфарктом миокарда // Актуальные проблемы лекарственного обезбоживания; Под ред. проф. Ю.Д. Игнатова. – Л., 1989. – С. 74 – 78.
 132. Лапин Р.А. Влияние оксибутирата натрия на активность наркотических и ненаркотических анальгетиков // Фармакология и токсикология. – 1973. – Т. 36. – №. 1. – С. 9 – 11.
 133. Лекции по клинической наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца. М. 1995. 448 с.
 134. Лешнер А. Наркомания – заболевание мозга //Глобальные проблемы наркомании и борьба с ней // Электронный журнал информационного агентства США (ЮСИА). – Т. 2.– № 2, июнь 1997 г. [<http://mndc.naiu.kiev.ua>]
 135. Литвиненко В.И., Котко Л.А., Кравцова А.Н. Опыт применения атропино-коматозного лечения // Врачебное дело. – 1989. – № 5. – С. 107–108.
 136. Лобов В. В. Изменения нейрогуморальной регуляции жизнедеятельности организма при модуляции центральной серотонинергической системы в постреанимационном периоде. [<http://www.ic.omskreg.ru/~metabolism/sb97/lobov.html>]
 137. Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Серова Т.И. и др. Опыт применения гептрала у больных опийной наркоманией с поражениями печени (расширен. реферат). [http://www.consiliummedicum.com/media/psycho/01_03/102.shtml]
 138. Лосев Н.А. Лаборатория химии и фармакологии лекарственных средств. [<http://iemrams.spb.ru:8100/russian/pharmacol/losevru.htm>]
 139. Лоуренс Д.Р., Беннит В.В. Клиническая фармакология /Пер. с англ. Т. 2. – М., 1993. – С. 41 – 42.
 140. Львова Л. В. Эта ужасная головная боль... //Провизор. [<http://provisor.kharkov.ua/archive/1999/N13/lvova.htm>]
 141. Любимов Б.И. Фармакология и токсикология. – М., 1962. – 214 с.
 142. Магомедов А.Г., Родионов В.Н., Лаврентьев А.А., Сивоплесов А.Т. Осложнения катетеризации подключичной вены // Анестезиология и реаниматология. –1981.– №6. – С. 63 – 66.
 143. Майский А.И., Ведерникова Н.Н., Чистяков В.В., Лакин В.В. Биологические аспекты наркоманий. – М.: Медицина, 1982. – С. 116 – 138.

144. Макаренченко А.Ф., Динабург А.Д. Межуточный мозг и вегетативная нервная система. – Киев: Наукова думка, 1971. – 323 с.
145. Малышев В.Г. Анализ эффективности известных методов лечения опийного абстинентного синдрома. [<http://www.netroad.ru/~foundhelg/Analiz.html>]
146. Малышев В.Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.
147. Манина А.А. Ультраструктурные изменения и репаративные процессы в центральной нервной системе при различных воздействиях. – Л.: Медицина, Ленингр.отд-ние, 1971. – 199 с.
148. Манина А.А. Ультраструктурные особенности деятельности мозга. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1976. – 183 с.
149. Маркова И.В., Абезгауз А.М. Отравления в детском возрасте. Изд-е 2-е. – Л.: Медицина, 1977. – С. 141–142.
150. Марочков А.В., Стаблецкий А.Д., Стефаненкова В.П. О тромбировании венозных катетеров в зависимости от места их расположения в центральных венах // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – №2. – С. 52 – 58.
151. Марочков А.В., Стаблецкий А.Д., Нравцов Н.Н. Смещение катетера из подключичной вены во внутреннюю яремную // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – №2. – С. 64–65.
152. Марютина Т.М., Ермолаев О.Ю. Введение в психофизиологию: Учеб. пос. – М.: Флинта, 1997. – 240 с.
153. Маслова И.В. Регуляция обмена ацетилхолина в мозге некоторыми нейротропными препаратами: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук. – Л., 1982. – 19 с.
154. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. Изд-е 13-е, новое. Т. 1. – Харьков: Торсинг, 1998. – С. 146 – 147, 158 – 159, 208 – 210.
155. Мегдятов Р. С., Мыльников А. В., Чудинов А. А. Эндолимфатическое введение оксибутирата натрия в комплексном патогенетическом лечении тригеминальной невралгии. [<http://www.painstudy.ru/mats/pneuro/trigineuro.htm>]
156. Меерсон Ф.З., Павлова В.И., Камилов Ф.Х., Якушев В.С. Нарушения энергетического метаболизма печени при эмоционально-болевым стрессе и предупреждение этих нарушений гамма-оксибутиратом натрия // Вопросы медицинской химии. – 1978. – № 6. – С. 774 – 779.
157. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. – Ереван: Изд-во АН Арм.ССР, 1985. – 124 с.
158. Михеев В.В., Мельничук П. В. Нервные болезни. Изд-е 5-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 1981. – С. 40, 68.
159. Морган-мл. Дж. Эдвард, Мэгид С. Михаил. Клиническая анестезиология /Пер. с англ. Кн. 2. – М.–СПб.: Изд-во БИНОМ–Невский диалект, 2000. – С. 205.
160. Морозов Г.В., Боголепов Н.Н. Морфинизм. – М.: Медицина, 1984. – С. 148 – 149.
161. Моисеев В.С., Троянова Т.Г., Мильто А.С. Инфекционный эндокардит у наркоманов // Клиническая медицина. – 1998. – Т. 76. – № 11. – С. 31 – 34.
162. Мунькин Л.М., Кагарлицкий А.Я. Пункция и катетеризация подключичной вены: Метод. пособие. – Бишкек, 1995. – 23 с.

163. Мунькин Л.М., Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р. Купирование болевого синдрома в острой фазе абстиненции у больных опийной наркоманией // VII Международный конгресс «Реабилитация в медицине и иммунореабилитация». США, Нью-Йорк. – Т. 3. – №1. – 2001 г. – С. 201.
164. Мунькин Л.М., Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Мунькин Л.М. Транскраниальная электростимуляция в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных наркоманией // Сб. тез. V Междунар. конференции студентов и молодых ученых стран Центральной Азии, Казахстана и России 21 – 23 апр. 1999 г. – Бишкек, 1999. – С. 45 – 46.
165. Надеждин А.В. К вопросу о типологии наркоманических сновидений // Вопросы наркологии. – 1992. – № 3 – 4. – С. 44 – 46.
166. Надеждин А.В. Феноменология и психопатология расстройства общего чувства при опийной наркомании: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 1995. – 22 с.
167. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Ниязова Ф.Р. Гетерогенность субмикроскопических изменений печени крыс при хронической морфинной интоксикации. //Актуальные вопросы современной медицины. Материалы III Междунар. конференции студентов и молодых ученых, 24 – 26 апреля 1996г. ч. I. – Бишкек, 1996. – С. 85 – 86.
168. Назаралиев Ж.Б., Мунькин Л.М., Забусов М.Н., Угарова И.В. Эпидуральная блокада как компонент лечения опийного абстинентного синдрома // Актуальные вопросы наркологии и психиатрии: Сб. научн. тр. – Бишкек, 1996. – Т. 1, ч. 1. – С. 34 – 36.
169. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Логачева Г.В., Демченко В.П., Морозова С.Ю. Клинические синдромы токсического повреждения внутренних органов при опийной наркомании / / Актуальные вопросы наркологии и психиатрии: Сб. научн. тр. – Бишкек, 1996. – Т.1, ч.1. – С. 22 – 26.
170. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Дуйшеева Б.А., Сатыбекова Э.Т. Поражение печени у больных при опийной наркомании // Актуальные вопросы наркологии и психиатрии: Сб. научн. тр. – Бишкек, 1996. – Т.1, ч.1. – С. 30 – 34.
171. Назаралиев Ж.Б., Тартаковский Б.Н., Забусов М.Н., Угарова И.В. Способ лечения опийной абстиненции: Патент № 116 (KG) // Официальный бюллетень «Интеллектуальная собственность». – Бишкек, 1997. – №2. – С. 50.
172. Назаралиев Ж.Б. Научное обоснование новых технологий лечения в негосударственном наркологическом центре: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Москва, 1998. – 53 с.
173. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Мунькин Л.М. Использование анестезиологического метода в наркологии: Сб. матер. II Международного конгресса по интегративной медицине «Синтез медицины Восток – Запад и современных технологий – путь в XXI век», 2–6 марта 1998, Пафос, Кипр. – Пафос, 1998-а. – С. 112 – 113.
174. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Матузок И.А., Мунькин Л.М. Организация наркологической помощи в негосударственном медицинском центре: Сб. матер. «Наркоситуация в Центральноазиатском регионе»/ Межд. конф. «Роль НПО в профилактике болезней химических зависимостей». 19 – 22 окт. 1998 г., Бишкек. – Бишкек, 1998-б. – С. 111 – 119.
175. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Мунькин Л.М., Забусов М.Н. Основы организации

- неотложной наркологической помощи в отделении интенсивной терапии: Сб. матер. I конгресса врачей Кыргызской Республики и IV конференции по программе «Манас». 26 ноября 1998 г., Бишкек. – Бишкек, 1998-в. – С. 58 – 60.
176. Назаралиев Ж.Б., Мунькин Л.М., Угарова И.В. Способ детоксикации организма при опийном абстинентном синдроме: Патент № 234 (KG) // Официальный бюллетень «Интеллектуальная собственность». – Бишкек, 1998. – №2. – С. 44.
177. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Мунькин Л.М., Угарова И.В., Юсупов Ю.С. Анестезиологический метод лечения болевого синдрома при наркоманиях // Роль науки в высшем образовании и актуальные проблемы практической медицины. – Бишкек, 1999. – С. 494 – 501.
178. Назаралиев Ж.Б., Мунькин Л.М. Способ купирования абстинентных проявлений при опийной наркомании: Патент №300 (KG) // Официальный бюллетень «Интеллектуальная собственность». – Бишкек, 1999. – №1. – С. 23.
179. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Кубатов Э.А., Кинсфатор В.А. Нарушение составляющих экосистемы больного наркоманией // International Journal on Immunorehabilitation. – Vol. 3. – 2001. – С. 200.
180. Назаралиев Ж.Б., Бауэр В.Р., Угарова И.В., Токобаев Н.Д., Мунькин Л.М., Сафаров Г.И., Кубатов Э.А. Способ лечения опийной наркомании: Патент № 347 (KG) // Официальный бюллетень «Интеллектуальная собственность». – Бишкек, 1999. – № 4. – С. 35.
181. Назаралиев Ж.Б., Мунькин Л.М., Кубатов Э.А. Способ проведения атропинотерапии у больных наркоманией: Патент № 383 (KG) // Официальный бюллетень «Интеллектуальная собственность». – Бишкек, 2000. – № 2. – С. 38 – 39.
182. Назарук А.Г. Применение атропина при лечении депрессивных состояний // Врачебное дело. – 1980. – № 8. – С. 90 – 92.
183. Найденова Н.Г. Компulsive влечение к наркотикам в клинике наркомании: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1975. – 22 с.
184. Нанейшвили Б.Р., Зурабашвили З.А., Логуа К.Ш., Кикодзе Н.Г. Морфологические изменения в нейронах при морфинной интоксикации: Сб. матер. I Закавказской конференции морфологов. – Тбилиси, 1975. – С. 174 – 175.
185. Неверов Е.В. Случай воздушной эмболии сосудов головного мозга при катетеризации подключичной вены // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – №2. – С. 67.
186. Нейрогуморальная регуляция моторики ЖКТ. [<http://dsmu.donetsk.ua/library/evak/1.htm>]
187. Непесова О.Б., Беркелиева С.Ч. Поражение печени при наркомании // Здравоохранение Туркменистана. – 1992. – № 5. – С. 35 – 38.
188. Нечипуренко Н.И., Дудина Т.В., Елкина А.И., Елкин Ю.Б. Патогенетическое обоснование применения ГАМК-ергических препаратов в сочетании с атропином при хроническом синдроме у больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза / Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 1. [<http://medi.ru/doc/8800105.htm>]
189. Новиков С.П. Опыт применения аминокислотных композитов в наркологической практике. [<http://www.primavera.ru>]

190. Новиков Ф.Е. К механизму действия атропина при стенокардии //Тр. 2-го Моск. мед. ин-та. – 1972. – Т. 1. – Сер. терапия. – Вып. 1. – С. 110 – 116.
191. Общая психопатология, лечение психически больных, биологическая терапия. [http://formen.narod.ru/psihiatRIA_lechenie_bt.htm]
192. Пинаев А.С. Купирование морфинной абстиненции атропином: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ярославль, 1975. – 16 с.
193. Платифиллин. [<http://www.drug.org.ru/koi/drugs/platyphyllinum.html>]
194. Погосов А.К. Использование гемосорбции при лечении опийного абстинентного синдрома //Здравоохранение Таджикистана. – 1990. – №5. – С. 16 – 19.
195. Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиные наркомании. – М., Белые львы. 1998. – 190 с.
196. Полтораков А. П. Возбудимые биологические мембраны. Модифицированная одноцентровая модель мембранного рецептора. [http://www.chem.msu.su.rus/journals/membranes/3/polt_txt.htm]
197. Попов В.Г., Харкевич Д.А., Сыркин А.Л., Басистов А.Ф., Лазебник Л.Б., Лазутин В.К. Опыт применения оксibuтирата натрия у больных с острой коронарной недостаточностью и нарушениями сердечного ритма // Тер. архив. – 1968. – № 12. – С. 44 – 47.
198. Прибрам К. Языки мозга /Пер. с англ.; Под ред. д. чл. АМН СССР А.Р. Лурия. М.: Мир 1975. – С. 208, 303 – 308.
199. Приймак З.Х., Хайош Ф. Ультраструктура нейросекреторных клеток и синапсов супрасти- ческого ядра крысы в раннем постнатальном онтогенезе // Онтогенез. – 1971. – № 3. – С. 246 – 251.
200. Приказ МЗ РФ № 140 от 28.04.1998 г. «Об утверждении стандартов (модели протоколов) диагностики и лечения наркологических больных». – М., 1998.
201. Приходько Н.Т., Сахно А.Н., Маринока Г.Д. О некоторых осложнениях и опасностях катетеризации верхней поллой вены через подключичную вену //Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 4. – С. 62 – 64.
202. Прозоровский В.Б., Павлова Л.В., Суслова И.М., Щемелева Н.И. Фармакологическая характеристика нового антихолинэстеразного лекарственного средства аминостиг-мина // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1992. – Т. 55. – № 1. – С. 13 – 16.
203. Проша М. В. Состояние эпидермального регенерата денервированной кожной раны при холинергической стимуляции. [<http://ultima.te.ua/ukr/DSR/199503/prosha.html>]
204. Прянишникова Н.Т., Шаров Н.А. Тримекаин. Фармакология и клиническое применение. – М.: Медицина, 1967. – С. 62 – 66.
205. Пятницкая И.Н. Клиническая наркология. – Л., 1975. – 333 с.
206. Пятницкая И.Н. Наркомании: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 1994. – 544 с.
207. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г., Чернобровкина Н.В. Диагностика опийной наркомании (наркомании морфинного типа). Клинико-биохимический метод: Метод. рекоменда-ции. – Москва, 1986. – 24 с.
208. Радаков В. Исследование антагонизма между морфием и атропином, морфием и хинином. Дис. – М., 1871 г. // Арбузов С.Я. Пробуждающее и антинаркоотическое действие стимуляторов нервной системы. – Л.: Медгиз, 1960. – С. 78 – 79.

209. Райков П.Н., Криштопенко С.В. Возможности и перспективы разработки биологических моделей тестирования холинергической активности препаратов. [http://info.sandy.ru/science/medicine/nmj/archiv/1999/1_99/raykov.html]
210. Рамхен И.Ф. Купирование морфинной абстиненции холинергическими и курареподобными препаратами: Метод. письмо. – М., 1965. – 24 с.
211. Рамхен И.Ф. Роль ацетилхолина в механизме морфинной абстиненции //Алкоголизм и токсикомании / Тр. Московского НИИ психиатрии МЗ РСФСР. – 1968. – Т. 53. – С. 188 – 191.
212. Реминяк В.И. Терапия атропиновыми комами больных шизофренией и неврозами (клинико-физиологические и биохимические данные): Автореф. дис. канд. мед. наук. – Л., 1977. – 20 с.
213. Рожанец В.В. О возможности фармакологической коррекции психотропных эффектов этанола //Вопросы наркологии. – 1988. – № 2. – С. 45 – 49.
214. Романенко А.А., Дарюшина Л.Н. Опыт применения атропиношоковой терапии в психиатрической практике //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1969. – Т. 69. – Вып. 4. – С. 603 – 605.
215. Росин Я.А. Физиология вегетативной нервной системы: Руководство. – М.: Наука, 1965. – 406 с.
216. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Усманова Н.Н., Смирнова Е.А. Применение церебролизина при героиновой наркомании //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. [http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/01_03/98.shtml]
217. Руководство по наркологии. Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2002. – Т. 1–2. – 947 с.
218. Сапронов Н.С. Отдел нейрофармакологии им. С.В.Аничкова. [<http://www.medline.ru/history/med/buildings/iem/otd/8.shtml>]
219. Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Лечение табачной зависимости. [<http://www.rmj.ru/rmj/t9/n5/168.htm>]
220. Селезнева Н.Д., Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Жариков Г.А., Калын Я.Б., Рогаев Е.И., Коровайцера Г.И., Щербатых Т.В. Клинико-генетические предикторы ответа на холинергическую и глутаматергическую терапию при болезни Альцгеймера. [http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/01_02/53.shtml]
221. Селиванова А.Т. Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 215 с.
222. Селиванова А.Т., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1975. – С. 135.
223. Симпозиум «Экселон при болезни Альцгеймера: не только годы жизни, жизнь – годами». [<http://www.pmc.ru:8100/data/Vestnik/V99-2/35.html>]
224. Синатропные средства. [<http://www.nedug.ru/lib/lit/farm/01oct/farm35/farm.html>]
225. Скребицкий В.Г. Отчеты 1997 года по физиологии. [http://intra.rfbr.ru/pub/vestnik/V3_98/2_2.html]
226. Скупченко В.В. Мозг, движение, энергетика. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 1981. – 218 с.

227. Скупченко В.В. Фазотонный мозг. – Хабаровск: ДВО АН СССР, 1991. – С. 40 – 49.
228. Славутская Л.Я., Довгаль Г.М. Атропиновые комы при хронической шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1969. – Т.69. – Вып. 4. – С. 599 – 603.
229. Словарь медицинских терминов. Под ред. проф. И.Н.Тюренкова, Г.В. Стрельцовой. – ВЦНФИ. – М., 1990. – С. 352.
230. Словентантор В.В. Случай воздушной эмболии после удаления катетера из подключичной вены // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – №1. – С. 69 – 70.
231. Софронов А.Г. Перспективы использования леворина в лечении опиатного абстинентного синдрома // Психосфера. – 1999. – № 1. – С. 8.
232. Спивак Л.И., Райский В.А., Вилянский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние. 1988. – 126 с.
233. Справочник по реаниматологии. Под ред. проф. И.З. Клявзуника. – Минск: Беларусь, 1978. – С. 70.
234. Степанов Э.А. Динамика, клиника и лечение острых отравлений. – М., 1968. – 268 с.
235. Страшнов В.И., Корячкин В.А. Клиническая оценка некоторых препаратов для послеоперационной эпидуральной анестезии // Вестн. хир. – 1993. – Т. 150. – № 3 – 4. – С. 74 – 76.
236. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., Урманчеева Т.Г. и др. Влияние дозированной гипоксии и оксипутирата натрия на ЭЭГ у обезьян // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41. – № 2. – С. 149 – 154.
237. Стрельчук И.В. Клиника и лечение наркоманий. – М.: Медгиз, 1956. – 346 с.
238. Сувернев А.В., Писарев А.А., Пенягин А.Н., Верещагин И.П., Ефремов А.В. Способ общей управляемой гипертермии человеческого организма. Описание изобретения к патенту РФ, RU 2126667. С. 1.
239. Сытинский И.А. Система гамма-аминомасляной кислоты и циклические нуклеотиды головного мозга при действии наркотической и алкогольной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 2. – С. 104 – 109.
240. Тайжанова Д.Ж. Поражение кардиореспираторной и гепаторенальной систем при наркомании: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Республика Казахстан, Караганда, 2002. – 50 с.
241. Тарапская А.Д. и др. Лечение опийного абстинентного синдрома краниocereбральной гипотермией // Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиные наркомании. – М.: Белые львы, 1998. – С. 45.
242. Телешевская М.Э. Наркопсихотерапия // Рук-во по психотерапии. Под ред. В.Е. Рожнова. – Изд-е 3-е, доп. и перераб. – Ташкент: Медицина УзССР, 1985. – С. 319 – 333.
243. Теннант Ф. Общие вопросы и система детоксикации Р. Хабборта. Пленарный доклад. II Международная конференция по детоксикации человека. Стокгольм, Швеция, 11 – 12 сент., 1997. – С. 13 – 15.
244. Тимофеева Н.И., Кубарева Н.А., Смирнова И.В. Инстенон в комплексной терапии больных опийной наркоманией // Инстенон. Опыт клинического применения. – СПб.: ОЛЬИС, 1999. – С. 158.
245. Тихомиров С.М., Дрейзин М.Е., Суслов М.П. Оценка и перспективы применения

- рисполепта в терапии синдрома зависимости от опиатов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. [http://www.consilium/-mtdicum.com/media/hsycho/01_03/96.html]
246. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы в нейроэндокринной регуляции // СОЖ. – 1998. – № 6. [<http://www.pereplet.ru/obrasovanie/stsoros/562.html>]
247. Тулеутаев М.Д., Жакупов Р.К., Журавлев П.А. Клофелин как компонент эпидуральной анестезии при операциях у пожилых онкологических больных // Вестн. хир. – 1993. – Т. 150. – № 3 – 4. – С. 73 – 74.
248. Ураков И.Г. Наркомании. – М.: Медицина, 1989. – 284 с.
249. Фармакокинетика циклических антидепрессантов. [http://www.visma.ac.ru/~pharm/library/books/cl_pharm/part21/part21-17.htm]
250. Руководство по анестезиологии. Под ред. проф. Т.М. Дарбиняна. – М.: Медицина, 1973. – С. 234.
251. Физиологические механизмы формирования эмоций. [<http://psy.samara.ru:8102/content.asp?&rid=65&id=177>]
252. Физиотерапия интра- и экстравертебральных синдромов. Физиотерапия туннельных невропатий. [http://formen.narod.ru/osteo_ft_tn.html]
253. Филатов А.Т. Образование у морфинистов отвращения к морфию с помощью апоморфина // Актуальные вопросы неврологии и психиатрии. – Донецк, 1966. – С. 134 – 141.
254. Филибек У., Стерниери Е., де Якобс Е. Методическое рук-во по проф-ке и фармакологич. лечению героиновой зависимости. [<http://www.narcom.ru/cabinet/online/naltrdex/2.html>].
255. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Г., Хайман С.Е. Наркология / Пер. с англ. – М.–СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 1998. – 318 с.
256. Хабиров Ф.А., Хабиров Р.А. Мышечная боль. – Казань, 1995. – С. 10 – 12.
257. Холинорецепторы артериальных сосудов. [<http://www.tma.tmn.ru/Vestnik/works/prokopyev/angions/1.html>]
258. Хохлова В.А., Быков Н.Б., Казакова П.Б., Стрелков Р.Б. Защитное действие оксибутирата натрия, мексатина на организм и нейроны коры головного мозга в условиях гипоксии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1978. – Т. LXXVIII. – Вып. 7. – С. 997–1003.
259. Цибуляк В.Н., Цибуляк Г.Н. Травма, боль, анестезия. – М.: Медицина, 1994. – С. 163.
260. Черниговский В.Н. Интерорецепторы. – М.: Медгиз, 1960. – 659 с.
261. Черновол В. П., Микульская С.К. Актуальные вопросы алкоголизма и наркомании в ТССР. – Ашхабад, 1991. – С. 52 – 54.
262. Чотоев Ж.А. Влияние оксибутирата натрия на устойчивость животных к гипоксии // Моделирование, методы изучения и экспериментальная терапия патологических процессов: Матер. Всесоюзной конференции. – М., 1973. – С. – 262–263.
263. Шабанов П. Д. Значение концепции нейромедиации для развития современной нейрофармакологии. [<http://www2.medline.ru/history/medarticles/znmfnph.html>]
264. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. – СПб.: Лань, 1998. – С. 298.

265. Шабанов Ю.А., Тарарин В.Р., Гордеев Н.А. Модификация иглы для пункции подключичной вены // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – № 3. – С. 51 – 52.
266. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании. Изд-е 2-е. – СПб., 2001. – С. 197 – 198.
267. Шварц Ж., Поллард А., Ллоран С. и др. Эндорфины рецепторы эндорфинов в стриатуме, связь с дофалинергическими нейронами – в книге: Эндорфины: Пер. с англ. / под ред. Коста Э., Трабукки М. Перевод Панова М. А.; Под ред. и с предисл. В. Б. Розена – М.: Мир, 1981. – С. 243.
268. Шизофрения // Медицинская газета, № 92 – 29.11.2000 и № 93 – 1.12.2000. [<http://talagy.msa.ru/library/medgaz/shizo.html>]
269. Шифрин Г.А., Шноль В.Я., Хижняк А.А. Зависимость концентрации оксibuтирата натрия в крови от его дозы // Анестезиология и реаниматология. – 1977. – № 1. – С. 60 – 62.
270. Шмидт А.А., Шмидт Е.С. Фармакотерапевтический справочник обезболивающих средств: Серия «Медицина для вас». – Ростов-на-Дону: Феникс, 1998. – С. 368.
271. Шпак В.М., (цит. по: Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиные наркомании. – М.: Белые львы, 1998. – С. 40).
272. Шпилея Л.С. Опыт применения атропина в коматозных и некоматозных дозах в психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 1981. – Вып. 4. – С. 581 – 585.
273. Шумилина А.И. Динамика вызванных потенциалов на свет в коре и подкорковых образованиях при аппликации холинергических и адренергических веществ на кору головного мозга // Системная организация физиологических функций. – М., 1969. – С. 258 – 268.
274. Шушарджан С.В. Синтез медицины Восток – Запад и современных технологий – путь в XXI век / Тез. докл. II Международного конгресса по интегративной медицине. – Кипр, 1998. – С. 7 – 8.
275. Щелкунов В.С. Перидуральная анестезия. – Л.: Медицина, 1976. – 240 с.
276. Эрленмейер А., Солье П. Морфинизм и его лечение. – СПб., 1899 (цит. по: Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиные наркомании. М.: Белые львы, 1998. – С. 38).
277. Ээрола Р. Катетеризация подключичной вены. Роль ЭВМ в анализе около 14 000 наблюдений // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – №6. – С. 76.
278. Яковлев В.А., Мартынюк Ю.Л. Наркомания – болезнь мозга // Военно-мед. журн. – 1988. – № 3. – С. 27 – 28.
279. Ян Годун. Коренное сокровище в китайской науке о скополии японской. Лекарство скополии японской устраняет наркозависимость // Медицина и философия. Изд-е Китайской ассоциации науки и техники. Дек. 1996. – С. 45 – 46.
280. Alling F.A., Detoxification and treatment of acute sequelae, in: Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B. Langrod J.G. (Eds) – Substance Abuse -a Comprehensive Textbook, 2nd Edn., London, Williams and Wilkins, 1992.
281. Andersen H. S., Sestorff D., Lillebk T., Gabrielsen G., Hemmingsen R. Синдром героиновой зависимости: последствия и предшественники в зависимости от способа введения

- героина. Henrik Steen Andersen, Clinic of Forensic Psychiatry, Ministry of Justice, Blegdamsvej 6D, 2, DK-2200: [http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/6/7-6.html]
282. Arnold-Richez F., Touzeau D. Conference de Chicago: de la substitution a la pharmacotherapie: [http://www.vih.org/pistes/swaps/SW3_conf.HTM]
283. Barrowclough C., Haddock G., Tarrier N., Lewis S., Moring J., O'Brein R., Schofield N., McGovern J. Рандомизированное контролируемое испытание мотивационного интервьюирования, когнитивно-бихевиоральной терапии и вмешательства, направленного на семью, у больных шизофренией с сопутствующими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ //American Journal of Psychiatry, 2001; – 158: 1706 – 1713.
284. Bartter Thadeus, Gooberman Lance L. Rapid Opiate Detoxification. – Am. J. Drug and Alcohol Abuse. – 1996. – Vol. 22. – № 4. – P. 489 – 495.
285. Benezech A., Sueur C. L'analyse des produits en circulation sur le marche clandestine des drogues. [http://www.anit.asso.fr/interventions/num67/csueur67.html]
286. Bilikiewicz T., Smoczynski S. Zmiany EEG w spiarke atropinowej. – Psychiat. Pol., 1963, – P. 649 – 654.
287. Brewer C. Treatment of drug addiction (Letters) //British Medical Journal. – 1967. – №2, – P. 110.
288. Brewer C. Naltrexone in the prevention of relapse and opiate detoxification, in Brewer C. (Ed.) Treatment Options in Addiction – medical management of alcohol and opiate abuse (London, Gaskell, Royal College of Psychiatrists). – 1993.
289. Brewer C. Ultra-rapid, Antagonist-precipitated Opiate Detoxification under General anesthesia or Sedation. Addiction Biology. – 1997. – Vol. 16. – №2. – P. 291 – 302.
290. Brewer C., Laban M., Schmulian C., Gooberman L., Kasvikis Y., Maksond N.A. Rapid Opiate Detoxification and Naltrexone induction experience with 510 patients in four countries. [http://www.detox-center.com/internat.html]
291. Brisette S. La femme et la toxicomanie. Le Clinicien, 1997; mars. – P. 57 – 63
292. Brownstein M., Arimura A., Sato H. et al. The regional distribution of somatostatin in the rat brain. Endocrinology, 1975. – Vol. 96. – P. 1456 – 1461.
293. Catalano F.R., Gailey R.R., Fleming C.B., Haggerty K.P., Johnson N.O. Экспериментальное вмешательство, предназначенное для членов семей лиц, которые злоупотребляют психоактивными веществами: одногодичное катamnестическое исследование результатов работы с членами семьи. Catalano FR, University of Washington, Seattle, USA. Addiction, 1999 Feb; 94(2). – P. 241 – 254.
294. Charney D., Riordan C., Kleber H. et al. Clonidine and Naltrexone: a safe, effective and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone//Amer. J. of Psych. – 1982. – Vol. 39. – P. 1327 – 1332.
295. Charney D.S., Henninger G.R., Kleber H.D. The combine use of clonidine and naltrexone as a safe, rapid, and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone//Am. J. Psych. – 1996. – №143. – P. 831 – 837.
296. Cheney D.L., Trabucchi M., Racagni G. et al. Effects of acute and chronic morphine on regional rat brain acetylcholine turnover rate //Life Sci., 1974. – Vol. 15. – P. 1977 – 1990.

297. Chieng B., MacDonald J.C. Lesions to terminals of noradrenergic locus coeruleus neurons does not inhibit opiate withdrawal behavior in rats // *Neurosci. Lett.* – 1995. – Vol. 186, № 1, P. 37 – 40.
298. Cleland J.J. Continuous peridural and caudal block with postoperative analgesia. *Anest. et Analg.* – 1952. – №31, – P. 289 – 291.
299. Clouet D.H., Williams N. The binding of narcotic analgesics in synaptosomal and other particulate fractions // *Pharmacologist.* – 1971. – Vol. 13. – P. 676.
300. Clouet D.H., Williams N. Localisation in brain particulate fractions of narcotic analgesic drugs administered intracisternally to rats // *Biochem. Pharmacol.* – 1973. – Vol. 22. – P. 1283 – 1294.
301. Commings J.L. M. D. Ингибиторы холинэстераз: новый класс психотропных соединений // *The American Journal of Psychiatry*, 2000. Vol. 157 (1). P. 4 – 15: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/7/1-1-3.html>]
302. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: A new Class of Psychotropic Compounds // *The American Journal of Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157 (1). – P. 4 – 15.
303. De Robertis E. – *Histophysiology of synapses and neurosecretion.* – Oxford: Pergamon Press, 1964. – 360 p.
304. Dilsaver S.C. Atropine coma in treatment of opiate addiction. – *Am. J. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 15, № 5. – P. 185 – 193.
305. Dole V.B. Biochemistry of action. // *Ann. Rev. Biochem.* – 1970. – Vol. 39. – P. 821.
306. Dole V.P. Detoxification of methadone patients and public policy // *Journal of the American Medical Association*, 1973. – Vol. 226. – P. 780 – 781.
307. Dole V.P. Special article: In the course of professional practice // *N.Y. State Journal of Medicine.* – 1965. – P. 927 – 931.
308. Drake E. R., Mueser K.T. Двойной диагноз: большой психоз и злоупотребление психоактивными веществами. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 1996. – P. 118. – ISBN 0-7879-9902-4.
309. Farrell M. Opiate withdrawal // *Addiction.* – 1994. – Vol. 89. – P. 1471 – 1475.
310. Fischer G., Gombas W., Eder H., Jaqsch R., Stuehlinger G., Aschauer H.N. Сравнительное исследование бупренорфина и метадона в поддерживающей терапии опиоидной зависимости. – *Nervenarzt*, 1999. – 70:795–802: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/10/6-1.html>]
311. Forrer G. Atropine toxicity in the treatment of mental diseases. – *Amer. J. Psych.* – 1951. – Vol. 108. – P. 107 – 112.
312. Foster J., Brewer C. Naltrexon implants completely prevent early (one month) relapse after opiate detoxification: *Abstr. Annu. Symp. Soc. Study Addict.* York, Nov. 5 – 6. – 1998. – *Addict Biol.* – 1999. – Vol. 4, № 2. – P. 232.
313. Fote J., Deluca A., Magura S., Warner A., Grand A., Rosenblum A., Stahl S. Групповая мотивационная терапия химической зависимости // *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999 Oct; 17 (3): 182–92: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/7/4-2.html>]
314. Freberickson R.C.A., Pinsky C. Effects of cholinergic and anticholinergic drugs a partial

cholinergic agonist on the development and expression of physical dependence on morphine in rats. – J. Pharmac. Exp. Ther., 1975. Vol. 14. – P. 250 – 263.

315. Freeman M. P., Stoll A. L. Комбинация стабилизаторов настроения: обзор исследований по безопасности и эффективности. – J. Psychiatry, 1998. – P. 155:12 – 21.

316. Friedman I., Dar R., Shilony E. Компульсивность и обсессивность при опиоидной зависимости. Dr. Reuven Dar, Department of Psychology, Tel Aviv University, Tel Aviv 69978, Israel. //Journal of Addictive Disease, 1999; 18(4). – P. 77 – 87.

317. Gaurthier J. Bel S, Di Tommaso S. De la dépendance à l'attachement: réflexions sur le parcours avec des femmes enceintes narcomanes. Psychotropes // Revue internationale de toxicomanie, 1998; 4(2): 9–20.

318. Glatt W. Новый метод детоксикации у пациентов с опиоидной зависимостью: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/6/7–10.html>]

319. Ginestet D., Slama Marie–France. Назначение антидепрессантов. European Psychiatry, 1999. – P. 14:137 – 42.

320. Gold M., Redmond D., Kleber H. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. – Lancet, 1978. – P. 599 – 602.

321. Gooberman L., Bartter T. Rapid opiate detoxification. // Journal of Alcohol and Drug Abuse. – 1996. –Vol. 22. – P. 489 – 495.

322. Gossop M., Bradley B., Philips G.T. An investigation of withdrawal symptoms show by opiate addicts during and subsequent to a 21 day in–patient methadone detoxification procedure. Addictive Behaviours. – Vol. 12. – P. 1 – 6.

323. Gossop M., Green L., Phillips G., Bradley B. Lapse, relapse and survival among opiate addicts after treatment: a prospective follow-up study // British Journal of Psychiatry. – 1989. – Vol. 154, – P. 348 – 353.

324. Gossop M. Rapid detoxification of heroin addicts: procedure using opiate antagonist drugs. Int. J. Int. Care Spring. – 1995. – P. 18 – 21.

325. Gossop M., Strang J. Стоимость, затраты и значение детоксикационной терапии при опиоидной зависимости. Повторный анализ данных двух рандомизированных исследований // British Journal of Psychiatry, 2000. – P. 177, 262 – 266.

326. Hall Wayne, Mattick Richard P., Sounders John B., Wodak Alex. Rapid opiate detoxification treatment. Drug and Alcohol Rev. – 1997. – Vol.16, №4. – P. 325 – 327.

327. Hodgin D. The dope on speedy detox // Buzz Magazine (Los Angeles). – February. – P. 48.

328. Hser Y., Hoffman V., Grella E. C., Anglin D. Тридцатитрехлетнее катamnестическое исследование индивидов с наркотической зависимостью. Archives of General Psychiatry, 2001; – 58:503–508: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/12/8–2.html>]

329. Hubbard R.L., Marsden M.E., Rashal J.V., Harwood H.J., Cavanaugh G.R., Ginzberg H.M. Drug Abuse Treatment: a national study of effectiveness (Chapel Hill, NC. University of North Carolina Press). – 1989. – 256 p.

330. Jacobowitz D.U., Palcovits M. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase – containing neurons in the rat brain. – J. Comp. Neurol., 1974, – Vol. 157. – P. 13 – 22.

331. Jakobson and Sonne. The effect of benactyzine on the conditioned responses in the rat. Acta Pharmacol. Toxicol, 1956. – Vol. 12. – P. 310 – 320.

332. Janusz Rybakowski. Нейробиологические аспекты теории и практики психотерапии. Archives of Psychiatry and Psychotherapy, 2001. – Vol. 3, 4. – P. 79 – 87: [http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/13/9–3.html]
333. Johns A. Opiate treatment. Addiction, 1994. – Vol. 89. – P. 1551 – 1556.
334. Johnson B. A., Ait-Daoud N. Нейрофармакологические методы лечения алкоголизма: научная основа и клинические данные. Psychopharmacology, 2000. – 149, 4:327 – 344: [http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/10/6–6.html]
335. Kleber H.D. Detoxification from narcotics. – In Lowinson J.H., Ruitz P, (eds). «Substance abuse, clinical problems and perspectives». – Baltimore. Williams and Wilkins, 1981. – Vol. 24. – P. 317 – 338.
336. Kleber H., Riordan C. The treatment of narcotic withdrawal a historical review. //Journal of Clinical Psychiatry, 1984. – 45. – P. 29 – 38.
337. Kleber H.D., Gold M.S., Riordan C.E. – The use of clonidine in detoxification from opiates: [http://www.undep.org/bin/prienter friendly.cgi]
338. Koelle G.A. A new general concept of the neurohumoral function of acetylcholine and acetylcholinesterase. //J. Pharm. Pharmacol., 1962. Vol. 14, p. 65 – 90.
339. Kosten T.R. Behavioral models of opiate abuse in animals (P.24 – 27). Chapter 2: New Treatment for Opiate Dependence. Ed. By S.M. Stair, Th.R. Kosten. The Guilford Press. New York. London. 1997. – 286 p.
340. Lanini Y. Evolution du regard du professionnel au cours des dix dernières années. [http://www.anit.asso.fr/interventions/num66/ylanini66.html]
341. Lauzon P. Le traitement avec méthадон. L'expérience du Québec. Dans: Touzeau D, Jacquot C. Arnold-Richez F, rédacteurs. Les traitements de substitution pour les usagers de drogues. Paris: Arnette S. A. 1997. – P. 244 – 248.
342. Legarda J., Gossop M. A 24-hr Inpatient Detoxification Treatment for Heroin Addicts: a Preliminary Investigation. Drug and Alcohol Dependence, 1994. – Vol. 35. – P. 91 – 93.
343. Leshner A.I. What we know: drug addiction is a brain disease. In: Principles of addiction medicine. Second Edition. Eds.: A.W.Graham, T.K.Schultz. 1998 – P. 29 – 36.
344. Leshner A. I. Understanding Drug Addiction: Implication for treatment. – Drug Addiction, October, 1996. – 31– P. 47 – 59.
345. Lewis, 1942 (цит. по: Ф.А. Хабилов, Р.А. Хабилов, 1995. – С.12.)
346. Lipman J.J., Spenser P.S. Clonidine and opiate withdrawal. – Lancet. – 1978. – Vol. 2. – P. 521.
347. Loimer N., Schmid R.W, Presslich O., Lenz K. Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. //Journal of Psychiatric Research, 1989. – Vol. 23. – P. 81 – 86.
348. Loimer N., Lenz K., Schmid R., Presslich O. Technique for greatly Shortening the transition from methadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. //American Journal of Psychiatry, 1991, – 148. – P. 933 – 935.
349. Lund P.C. Peridural anesthesia. A review of 10000 administrations. Acta Anaesth. Scand., 1962. – Vol. 6, № 3. – P. 143 – 159.

350. MacDonald J.C., Williams J.T., Osborne P.B., Bellchambers C.E. Where is the locus in opioid withdrawal? //Trends Pharmacol. Sci. – 1997. – Vol. 18, №4. – P. 134 – 140.
351. Macht. – 1924 (цит. по Селиванова А.Г., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. – Л.: Медицина, 1975. – С. 29).
352. Macleod N. Morphine habit of long standing cured by bromide poisoning. //British Medical Journal, 1897– 1. – P. 76 – 77.
353. Margolin A., Koster T.R. Opioid detoxification and maintenance with blocking agents. – In Miller N.S. ed., – Comprehensive handbook of drug abuse and alcohol addiction. – N.Y., Marcel Dekker, 1991. – 61. – P. 1127 – 1141.
354. Mule S.J., Hasella G.A. Localisation of H-methadone in synaptic membranes of rat brain: Report to the Committee on problems of drug dependence. /Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1972. – P. 322 – 339.
355. Muracami A., Edelmann R.J., Davis P.E. Interrogative suggestibility in opiate users. Addiction, 1996. – Vol 91, – № 9. – P. 1365 – 1373. (повышенная внушаемость в абстиненции)
356. Mutti A., Folli D., van der Venne M. et al. Long lasting impairment of neuroendocrine response to psychological stress in heroin addicts. //Neurotoxicology. – 1992. – Vol. 13. – P. 255 – 260.
357. Nazaraliev J.B., Adjibekova G.D., Sheyitov N.T., Zhelonkina A.F. Depressive Disorders in Codependent People at Drug Abuse. Montreal September 2002, World Forum: Drugs, Dependencies Impacts and Responses. Quebec, Canada, P. 165
358. Nazaraliev J.B., Bauer V.R., Kinsfator V.A., Kubatov E.A. Codependency and psychopathological targets. Respecting Diversity in Mental Health in a Changing World. Vancouver, British Columbia, Canada, Congress Proceedings. 2001. – Vol. 1. – P. 191.
359. Nazaraliev J.B. Bauer V.R, Kinsfator V.A., Zhelonkina A.F. Psycho-corrective dynamics of meta-image of drug abuse in co-dependent people as a precondition for successful re-adaptation of addicted person. Science meets practice. The 44th International ICAA Conference on the Prevention and Treatment of Dependencies. Heidelberg, Germany, September 2001. – P. 90.
360. Nazaraliev J.B., Bauer V.R., Matuzok I.A., Jumataev E.A. Neuropsychopharmacological Aspects of Drug Addiction Treatment. //The International Journal of Neuropsychopharmacology. Brussels, 2000. – P.311.
361. Nazaraliev J.B., Kinsfator V.A. Pharmacotherapy and Positive Psychotherapy, Rational Combination in Model of Inpatient Rehabilitation Treatment for Drug Dependent and Co-Dependent Persons. Positive Psychotherapy. 2-nd World Congress 5 – 9 July 2000. – Kurhaus – Wiesbaden Germany. – P. 53.
362. Nestler E.J. Basic Neurobiology of Opiate Addiction from New Treatments for Opiate Dependence, Edited by S.M. Stine, Th.R. Kosten, N.Y., London. The Guilford Press, 1997. – P. 34 – 61.
363. O'Connor P.G., Waugh M.E., Carroll K.M., Rounsaville B.J., Diagnogiannix I.A., Scottenfeld R.S. – Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of clinical trial. // Journal of General and Internal Medicine, 1995. – 10. – P. 255 – 260.

364. O'Connor P.G., Kosten Th.R. Rapid and Ultra – rapid Opioid Detoxification Techniques. – JAMA, 1998. – Vol.279, № 3, – P. 229 – 234.
365. Pereiro P. Атропин: [http://www.ua.arch.ru/02/02_03.html]
366. Perry C., Banon E., Ianni F. Эффективность психотерапии расстройств личности. Institute of Community and Family Psychiatry, Sir Mortimer B. Davis–Jewish General Hospital, 4333 Chemin de la cite Ste–Catherine, Montreal, Que. H3T 1E4, Canada. //American Journal of Psychiatry, 1999. – 156. – P. 1312 – 1321.
367. Rabinowitz J., Cohen H., Tarrasch R., Kotler M. Compliance to naltrexone treatment after ultra-rapid opiate detoxification: an open label naturalistic study. – Drug and alcohol dependence, 1997. – Vol. 47. – P. 77 – 86.
368. Rarczmar A.C. Central cholinergic pathway and their behavioral implications. //In Principles of Psychopharmacology. Edit.by M.G.Clark A.J.del Guidice, N.Y. – London, 1970 (цит. по: Селиванова А.Т., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. – Л.: Медицина, 1975).
369. Rapport de L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants pour 2000: [<http://www.incb.org/f/ar/2000/menu.html>]
370. Rentz F., Briand–Monplaisir M. D'une écoute de l'inconscient en milieu carcéral: [<http://www.anit.asso.fr/inventions/num66/frentz66.html>]
371. Resnick R.B., Kestendaum R.S., Washton A., Poole D., – Naloxon–Precipitated Withdrawal: a Method for Rapid Induction onto Naltrexone. – Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1977. – Vol. 4. – P. 409 – 413.
372. Riordan C.E., Kleber H.B. Rapid opiate detoxification with clonidine and naltrexone. Lancet, 1980, 1. – P. 1079.
373. Rosen M. Use of pharmacological agents in opiate detoxification, in Stine S.M., Kosten Th.R. New Treatments for Opiate Dependence. The Guilford Press, N.Y., London, 1997. – P. 97 – 98.
374. Senay E, C., Dorus W., Showalter C.V. Short–term detoxification with methadone. //Annals of the New York Academy of Science, 1981. – 362. – P. 203 – 216.
375. San L., Puig M., Bulbena A., Farre M. High risk of ultra short, non invasive opiate detoxification. Amer. J. of Psych. – 1995. – Vol. 152. – P. 956.
376. Schueller F. Chemobiodinamic and drug design. New York, McGraw – Hill Book Comp., 1960 (цит. по: Дарбинян Т.М., Головинский В.В., 1972). – P. 5.
377. Seoane A., Carrasco G., Cabre L., Puiggros A., et al. Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. //Br. J. Psychiatry, 1997. – 171 – P. 340 – 345.
378. Seoane A., Carrasco G., Cabre L., Puiggros A., Hernandez E., Alvarez M., Costa J., Molina R., Sobrepere. Эффективность и безопасность двух новых методов быстрой внутривенной детоксикации у пациентов с героиновой наркоманией, безуспешно лечившихся ранее. //The British Journal of Psychiatry, October 1997. – Vol. 171. – P. 340 – 345.
379. Schuckit M. A., Daepfen J., Danko G. P., Tripp M.L., Smith T. L., Hesselbrock V.M., Bucholz K. Клиническое значение различий между зависимостью с физическим компонентом и

- без него в соответствии с DSM-IV, которые установлены для четырех психоактивных веществ. //American Journal of Psychiatry, 1999. – 156. – P. 41 – 49.
380. Shantha T.R., Evans J.A. The relationship of epidural anesthesia to neural membranes and arachnoid villi. //Anesthesiology, 1972. – Vol. 37, №5. – P. 543 – 557.
381. Sharkawi M., Shulman M.P. Inhibition by morphine of the release of ¹⁴C-acetylcholine from rat brain cortex slices. //Pharm. Pharmacol., 1969. – Vol. 21. – P. 546.
382. Shindler S., Fisher G., Diamant K., Eder H., Shneider C., Pezwas L., Forster G., Kasper S. Gammahydroxybutyric acid for detoxification. – Pap. 58th Annu.Sci.Meet. Coll. Probl. Drug Depend. «Problem Drug Dependence, 1996, – NIDA Res. Monogr., 996. – № 174. – P. 297.
383. Smolka M., Schmidt LG. Влияние дозы героина и способа его введения на тяжесть синдрома отмены опиатов: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/7/3-17.html>]
384. Stein L. Chemistry of reward and punishment. B: Efron D.H. (ed.). Psychopharmacology: A review of Progress, 1957 – 1967. Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, Pub. Ser. Publ. № 1836, 1968. – P. 105 – 135.
385. Sthal S.M. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application. Second Edition, Cambridge, 2000. – 648 p.
386. Stine S.M., Kosten T.R. Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal. //Journal of Clinical Psychopharmacology. 1992. – Vol. 12. – P. 203 – 209.
387. Touzeau D., Bouchez J. La мѣthadone: [http://www.drogues.gouv.fr/fr/pdf/proffessionnels/ressources/dossier_metha2.pdf]
388. Valle F., Taboada M. Sѣduire le toxicomane?: [<http://www.anit.asso.fr/interventions/num63/fvalle63.html>]
389. Verster A. & Buning E. Lignes directrices pour le traitement a la мѣthadone: [<http://www.q4q.nl/methwork/guidelines/guidelinesfr/guidelinesfr.html>]
390. Vining E.A., Kosten T.R., Kleber H.D. Clinical utility of rapid clonidin-naltrexone detoxification for opioid abusers. //British Journal of Addiction. – 1988. – Vol. 83. – P. 567 – 575.
391. Wandzel L. Atropine coma in treatment of opiate addiction. //Am. J. Psychiatry. – 1988. – Vol. 145. – № 6. – P. 777.
392. Wang R.I., Wiesen R.L., Lamid S. Rating the presence and severity of opiate dependence. //Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 1974. – Vol. 16 (4). – P. 653 – 658. – Otrang J. Значение специальных лабораторных исследований для оценки и лечения расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. //Advances in Psychiatric Treatment, 1999. – Vol. 5, – P. 180 – 191.
393. Xeniditits K., Russell A. & Murphy D. Терапия психических и поведенческих расстройств. //Advances of Psychiatric Treatment, 2001. Vol. 7. P. 109 – 116: [<http://www.osp.unibel.by/obzor/1998/11/5-1.html>]

№	Страница
1	306
2	306
3	306
4	306
5	308
6	309
7	309
8	309
9	311
10	312
11	312
12	312

Замеченные опечатки

№ п/п	Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
1	306	3-я сверху	Confйrence	Conférence
2	306	там же	a la	à la
3	306	4-я сверху	pharmacothйrapie	pharmacothérapie
4	306	13-я сверху	marchй	marché
5	308	8-я сверху	De la dйpendance a	De la dépendance à
6	309	20-я сверху	dernieres annйes	dernières années
7	309	22-я сверху	мйthadone. L'expйrience	methadone. L'expérience
8	309	23-я сверху	рйdacteurs	rédacteurs
9	311	15-я сверху	Contrфle des Stupйfiants	Contrôle des Stupéfiants
10	312	18-я снизу	мйthadone	méthadone
11	312	16-я снизу	Sйduire	Séduire
12	312	14-я снизу	a la мйthadone	à la methadone

Замеченные опечатки

№ п/п	Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
1	306	3-я сверху	Confйrence	Conférence
2	306	там же	a la	à la
3	306	4-я сверху	pharmacothйrapie	pharmacothérapie
4	306	13-я сверху	marchй	marché
5	308	8-я сверху	De la dйpendance a	De la dépendance à
6	309	20-я сверху	derniïres annйes	dernières années
7	309	22-я сверху	мйthadone. L'expйrience	methadone. L'expérience
8	309	23-я сверху	рйdacteurs	rédacteurs
9	311	15-я сверху	Contrфle des Stupйfiants	Contrôle des Stupéfiants
10	312	18-я снизу	мйthadone	méthadone
11	312	16-я снизу	Sйduire	Séduire
12	312	14-я снизу	a la мйthadone	à la methadone

Ж.Б. Назаралиев, Л.М. Мунькин

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
МЕТОДОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ

Ответственный за выпуск *Л. Я. Савельева*

Редактор *Л. Я. Савельева*

Корректор *Л. Я. Савельева*

Ж.Б. Назаралиев, Л.М. Мунькин

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ
ОПИЙНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА
МЕТОДОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ

Ответственный за выпуск *Л. Я. Савельева*

Редактор *Л. Я. Савельева*

Корректор *Л. Я. Савельева*

Подписано в печать 31.03.2003 г.

Бумага офсетная. Формат 70x108^{1/16}.

Объем 19,75 физ. п. л., 27,65 усл. п.л.

Заказ 366. Тираж 500 экз.

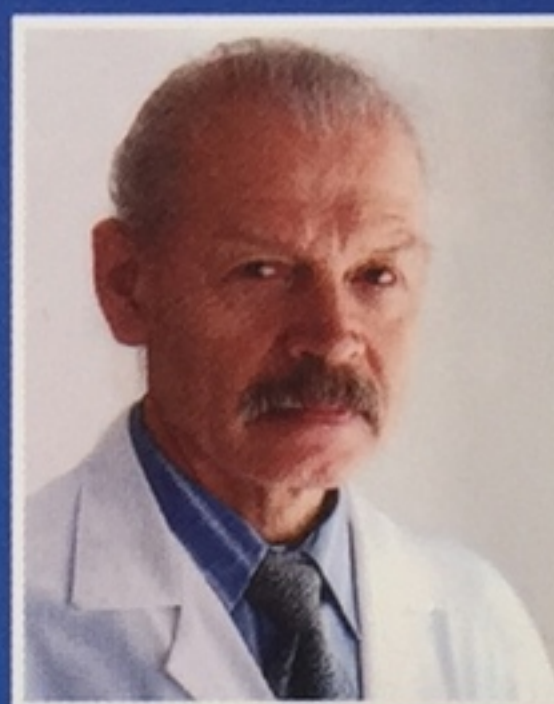


Женишбек Болсунбекович Назаралиев родился в 1961 году, окончил в 1984 году Киргизский Государственный медицинский институт по специальности врач-психиатр. Тогда же начал работать над своим методом лечения больных алкоголизмом и наркоманией. В 1991 году организовал

негосударственный наркологический стационар. Пролечил успешно авторским методом более 15 тыс. больных алкоголизмом и наркоманией. В 1998 г. Ж. Назаралиев защитил кандидатскую диссертацию на тему "Структурно-функциональные нарушения печени при опийно-морфинной интоксикации и после энтеросорбционной углерод-минеральной коррекции". Затем защитил докторскую диссертацию "Научное обоснование новых технологий лечения в негосударственном наркологическом центре".

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, академик Российской академии проблем безопасности и правопорядка, президент Медицинского Центра Назаралиева, индивидуальный член Всемирной Федерации по психическому здоровью (США), действительный член Международного Совета по алкогольной и наркотической зависимостям (Швейцария). Автор уникального метода лечения наркомании.

Опубликовал более 70 научных работ по наркологии, фундаментальный труд "Избавь и прости" по анализу наркоситуации на пяти континентах.



Леонид Михайлович Мунькин родился в 1940 году. Окончил в 1963 Свердловский Государственный медицинский институт. Работал в России, а затем, с 1971 года в Кыргызстане хирургом, анестезиологом – реаниматологом, совмещая практическую деятельность с научными исследованиями

болевого синдрома, гемодинамических нарушений, влияния гипербарической оксигенации на организм. Врач высшей категории, отличник здравоохранения СССР и Кыргызской Республики, автор 43 научных работ, 4 методических пособий по анестезиологии – реаниматологии, соавтор 4 патентов по лечению острой фазы опийной абстиненции. Заведующий отделением интенсивной терапии МЦН, провел с сотрудниками тщательное изучение влияния центральной холинолитической блокады (ЦХЛБ) – 1-го этапа лечения наркомании по методу Назаралиева – на гемодинамические показатели и центральные регуляторные механизмы, разработал варианты ЦХЛБ и показания к их использованию. Фрагменты исследований опубликованы в материалах Международных Конгрессов в Австралии (г. Варбуртон, 1997), на Кипре (г. Пафос, 1998), в США (г. Нью-Йорк, 2001).



Административно-лечебный корпус МЦН, г. Бишкек

ми США, Германии, Великобритании, Израиля, Австралии, России, Центральноазиатского региона. Деятельность МЦН, осуществляемая по международным медицинским стандартам и санитарно-гигиеническим нормам, получила высокую оценку международных экспертов из США и комиссии ЕС в КР.

Лечение наркомании в МЦН базируется на принципе междисциплинарных взаимодействий и осуществляется по авторскому холистическому методу Ж.Б. Назаралиева в виде поэтапной реабилитации больного: от быстрого и безболезненного снятия острой фазы абстиненции до разработки индивидуальной программы социальной реинтеграции пациента. Авторская программная модель лечения имеет единый терапевтический алгоритм, но индивидуализирована по тактикам воздействия на больного и созависимое лицо, госпитализируемое совместно с больным пациентом.



Санаторно-реабилитационная клиника МЦН, с. Беш-Кунгей

Медицинский Центр доктора Назаралиева основан в 1991 году и сейчас является самым крупным наркологическим стационаром на территории СНГ.

Центр является коллективным членом Всемирной Федерации по психическому здоровью (Бельгия, США), Общероссийской Профессиональной Психотерапевтической Лиги, Международного Совета по алкогольной и наркотической зависимостям (Швейцария).

Коэффициент результативности уровня профессионализма кадров Центра соответствует стандарту высшей категории. Центр является учебной базой для подготовки врачей-ординаторов Кыргызской Государственной Медицинской Академии. В 1999 году Центру присвоен статус академической организации и статус коллективного члена Российской Академии Естественных Наук. Научно-практические разработки Центра представлены на 20 международных конференциях, симпозиумах и конгрессах, защищены 10 патентами. МЦН плодотворно сотрудничает с учеными - наркологами

Весь курс лечения преследует сквозную цель – снять психическую зависимость, выработать пролонгированные установки на отказ от наркотиков с ориентацией на здоровый образ жизни.

Первичная реадaptация больного продолжается в пансионате на озере Иссык-Куль или в среднегорной санаторно-реабилитационной клинике МЦН, где больные проходят последний этап лечения – сеанс стресс-энергетической психотерапии по методу Ж.Б. Назаралиева.

В Бишкеке: тел.: (+996 312) 21-74-19; факс: (+996 312) 61-01-83
E-mail: nazaraliev@nazaraliev-centre.com
URL: <http://www.nazaraliev-centre.com>